

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1911

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Léon BARNATHAN

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

Né à Constantinople, le 20 décembre 1884

DE

L'ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE

Étude clinique et expérimentale

Président : M. RICHET, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, Rue Racine (VI^e)

1911

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN, M. LANDOUZY

PROFESSEURS

MM.]

Anatomie.	NICOLAS
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale.	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale.	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.	ACHARD
Pathologie médicale.	WIDAL
Pathologie chirurgicale.	DEJERINE
Anatomie pathologique.	LANNELONGUE
Histologie.	PIERRE MARIE
Opérations et appareils.	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.	HARTMANN
Thérapeutique.	POUCHET
Hygiène.	MARFAN
Médecine légale.	CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.	CHAUFFARD
	ROGER
	HAYEM
Clinique médicale.	GILBERT
	DEBOVE
	LANDOUZY
	HUTINEL
Maladies des enfants.	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux.	
Clinique chirurgicale.	DELBET
	QUENU
	RECLUS
	SEGOND
Clinique ophtalmologique.	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	ALBARRAN
Clinique d'accouchements.	BAR
	PINARD
	RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique.	POZZI
Clinique chirurgicale infantile.	KIRMISSON
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BALTHAZARD	DESGREZ	LENORMANT	PROUST
BERNARD	DUVAL (P.)	LEQUEUX	RATHERY
BRANCA	GOUGEROT	LERI	REITTERER
BRINDEAU	GREGOIRE	LOEPER	RICHAUD
BROCA (A.)	GUENIOT	MACAIGNE	ROUSSY
BRUMPT	GUILLAIN	MAILLARD	ROUVIERRE
CAMUS	JEANNIN	MORESTIN	SCHWARTZ
CARNOT	JOUSSET (A.)	MULON	SICARD
CASTAIGNE	LABBE (M.)	NICLOUX	TERRIEN
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TIFFENEAU
CLAUDE	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	ZIMMERN
COUVELAIRE	LECENE	OMBREDANNE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUS MES MAITRES

A MES PARENTS

ET A TOUS MES AMIS

Je suis heureux d'adresser ici à mon cher maître, M. le Dr Lesné, médecin des hôpitaux, l'hommage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

En dehors des conseils précieux qu'il m'a généreusement donnés au lit des malades, je lui dois l'honneur d'avoir bien voulu me confier le sujet de ce travail et c'est grâce à son appui constant que j'ai pu le mener à bonne fin.

J'adresse à son brillant collaborateur, mon ami le Dr Dreyfus, chef du laboratoire de M. le professeur Reclus, l'expression de ma vive gratitude pour les énergiques encouragements qu'il n'a cessé de me prodiguer pendant l'édification de cette thèse.

Je prie M. le professeur Richet, qui me fait le grand honneur d'en accepter la présidence, d'agréer l'hommage de ma profonde reconnaissance.

DE

L'ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE

Étude clinique et expérimentale

L'ANAPHYLAXIE EN GÉNÉRAL

Le professeur Ch. Richet, dans ses beaux travaux présentés à la Société de Biologie en 1902, donne de l'anaphylaxie la définition suivante :

« Nous appelons anaphylactique la propriété dont est doué un venin de diminuer au lieu de renforcer l'immunité, lorsqu'il est injecté à doses non mortelles. Il est probable que beaucoup de venins (ou toxines) sont dans ce cas ; mais comme on s'est attaché surtout à leur action prophylactique ou vaccinnante, on a fort peu cherché encore à les étudier méthodiquement à ce point de vue. Le poison extrait des tentacules des actinies donne un éclatant exemple d'effet anaphylactique. »

Déjà en 1839, Magendie faisant à des lapins, à deux reprises, une injection intra-veineuse d'albu-

mine, remarqua que les lapins succombaient à une inoculation ultérieure faite au bout d'un certain nombre de jours.

En 1898, le professeur Ch. Richet et Héricourt entreprennent d'immuniser des chiens au sérum d'anguille, mais trouvent de l'hypersensibilité au lieu de la protection qu'ils cherchaient à obtenir. Mais ce phénomène n'avait pas reçu d'explication jusqu'en 1902, date des expériences fondamentales de Richet et Portier sur le poison extrait des tentacules d'actinies.

Voici l'expérience princeps réalisée par ces deux auteurs : un chien reçoit dans une veine une injection d'actino-congestine à dose non mortelle. L'animal présente de la diarrhée, il maigrit, puis se rétablit dix jours après. Mais, si au bout de quelque temps, on fait à ce chien une deuxième injection intra-veineuse d'actino-congestive à une dose vingt fois moindre que la dose primitive, on voit apparaître en quelques secondes des phénomènes d'une gravité extrême que le professeur Richet décrit ainsi : « C'est d'abord un vomissement intense, violent, répété, quelquefois accompagné de sang. Puis survient une dyspnée accompagnée d'un abaissement notable de la pression artérielle. Puis, comme phénomène extrêmement caractéristique, un état de dépression du système nerveux cérébro-médullaire allant jusqu'à la paralysie complète avec cécité psychique et insensibilité générale de l'animal.

» Le réflexe rotulien a disparu. Les plus violentes excitations à la sensibilité ne provoquent plus aucune réaction. »

Cette expérience montre bien que la première injection, loin d'immuniser le chien contre le poison expérimenté a rendu l'animal hypersensible à ce poison, il l'a « anaphylactisé ».

En même temps qu'il décrivait par cette expérience le phénomène de l'anaphylaxie, Ch. Richet découvrait, après une série de recherches, un certain nombre de lois générales en matière d'anaphylaxie, lois que MM. Lesné et Dreyfus présentent sous cette forme :

« La nécessité d'un certain intervalle de temps, ou période d'incubation, entre la première injection ou inoculation anaphylactisante et la seconde injection ou inoculation d'épreuve.

» La longue durée de l'hypersensibilité ainsi réalisée.

» L'apparition rapide, presque explosive, des phénomènes toxiques chez l'animal sensibilisé.

» L'indépendance relative des phénomènes anaphylactiques et de la dose primitivement injectée.

» L'abaissement considérable de la pression artérielle au moment des accidents toxiques.

» La probabilité du rôle de l'albumine ou de ses produits de lyse dans les phénomènes observés. »

Une année après les travaux de Charles Richet, Maurice Arthus, dans une communication à la Société biologique de Marseille, le 16 juin 1903,

montre par des expériences sur le lapin que les albumines même non toxiques étaient capables de produire l'anaphylaxie.

Pour provoquer ce phénomène, Arthus fait au lapin des injections répétées de sérum de cheval. Il emploie la voie sous-cutanée et la voie intra-veineuse. Chez le lapin, les phénomènes d'anaphylaxie provoqués par le sérum de cheval sont de deux sortes :

1° Des phénomènes généraux comparables aux phénomènes décrits par Charles Richet et qu'on désigne pour cette raison sous le nom de *phénomènes de Richet* ;

2° Des phénomènes locaux signalés plus particulièrement par M. Arthus et qu'on désigne sous le nom de *phénomènes d'Arthus*.

Les phénomènes généraux qui entraînent la mort du lapin ne s'obtiennent que par la voie veineuse, tandis que les phénomènes locaux d'Arthus s'obtiennent par des injections sous-cutanées répétées de sérum de cheval. Ces derniers consistent en une infiltration œdémateuse intense apparaissant au point d'inoculation. L'œdème devient de plus en plus dur à chaque nouvelle injection. A la septième injection, Arthus a même vu se produire au point inoculé une plaque de gangrène dont les tissus s'éliminent très lentement.

Disons enfin que si, à un lapin présentant le phénomène d'Arthus, on fait une injection intra-

veineuse de sérum de cheval, l'animal devient cachectique et meurt. Ultérieurement Arthus, dans une thèse inspirée à Brun, s'attache à démontrer la non-spécificité de la réaction anaphylactique. Un animal est anaphylactisé par une série d'injections de lait dégraissé et stérilisé, il reçoit alors une injection intra-veineuse de blanc d'œuf et l'on voit l'animal mourir avec les phénomènes généraux bien connus de l'anaphylaxie.

Cependant un physiologiste américain, Théobald Smith paraissait bien avoir démontré la spécificité de l'anaphylaxie par une expérience qui porte le nom de *phénomène de Théobald Smith*. Il inocule à des cobayes, pour essayer la valeur de l'antitoxine, un mélange de toxine diphtérique et de sérum antidiphtérique. Quelques semaines après, il fait à ces cobayes une injection de sérum de cheval neuf qui provoque la mort de ces animaux, alors que les sérums de bœuf, de chèvre et de lapin restent inoffensifs. Des recherches ultérieures faites par de nombreux auteurs, montrèrent que dans cette expérience la toxine diphtérique n'avait d'autre rôle que de rendre le choc anaphylactique plus rapide et plus intense, en lésant les cellules ganglionnaires des organes nerveux centraux, siège probable du phénomène anaphylactique. La notion de spécificité de l'anaphylaxie résulte aussi des travaux de Rosenau et Anderson, de MM. Lesné et Dreyfus. Ces derniers auteurs mettent la question au point par une série

de recherches. Ils démontrent, par exemple, que si on inocule à un animal une ovo-albumine provenant d'un œuf de poule, il sera impossible de produire le choc anaphylactique en employant pour la deuxième inoculation l'œuf de cane ou de pigeonne. Mais lorsqu'au lieu de ne faire que deux injections, on multiplie les inoculations albumineuses et qu'on se sert pour chaque inoculation d'une albumine différente, on peut produire le choc anaphylactique avec une albumine autre que celle employée à chacune des inoculations précédentes. Dans ces conditions, l'anaphylaxie n'est plus spécifique.

// Dans ces dernières années, on a pu réaliser expérimentalement l'anaphylaxie en employant toutes les albumines et les liquides qui en contiennent, c'est-à-dire tous les sérums d'animaux, le blanc d'œuf, le lait, les extraits d'actinies, de moules, des cellules telles que les érythrocytes, les spermatozoïdes, les extraits d'organes, la peptone, les albumines végétales telles que l'extrait de lentilles, les albumines bactériennes, les cellules de levures. Mais on n'obtient pas de phénomènes anaphylactiques avec les produits avancés de la décomposition des albuminoïdes : la leucine, la tyrosine.

L'anaphylaxie ne possède pas un domaine exclusivement expérimental et théorique et on lui rattache aujourd'hui de nombreux faits cliniques.

Nous croyons utile de rappeler brièvement les phénomènes morbides que l'on met sur le compte de l'anaphylaxie, en laissant de côté pour le moment tout ce qui a trait à l'anaphylaxie digestive qui constitue le sujet même de notre travail.

On a surtout rapporté à l'anaphylaxie les accidents observés à la suite de la sérothérapie.

L'injection d'un sérum d'un animal quelconque à l'homme produit souvent des accidents; aussi a-t-on choisi dans la sérothérapie antidiphtérique le sérum de cheval qui est le moins toxique. Ces accidents consistent en éruptions diverses (urticaire, érythème marginé aberrant, etc.) accompagnées parfois de fièvre, d'arthralgies, d'albuminurie. Ils apparaissent en général une dizaine de jours après l'injection de sérum et disparaissent en quelques jours, quelquefois même très rapidement.

Mais si, chez des sujets qui ont reçu quelques semaines, quelques mois ou même quelques années auparavant une injection de sérum antidiphtérique, on est amené à faire une injection du même sérum, on peut observer des accidents graves tout à fait comparables à ceux de l'anaphylaxie expérimentale : œdème souvent instantané, pouvant envahir la moitié de l'abdomen chez les sujets piqués au sérum sous la peau du ventre et phénomènes généraux qui consistent en nausées, vomissements, troubles circulatoires,

dyspnée, fièvre, dépression nerveuse. Ces accidents anaphylactiques sont caractérisés par leur apparition précoce, souvent pendant l'injection, par leur intensité et par la lenteur de leur disparition.

Lesné et Dreyfus ont bien montré qu'il fallait rattacher à l'anaphylaxie les réactions produites chez le tuberculeux par la tuberculine. Lorsqu'on fait à un tuberculeux une injection sous-cutanée de tuberculine, on voit apparaître des symptômes en tous points comparables au choc anaphylactique : soudaineté de l'apparition des accidents, vaso-dilatation et congestions viscérales, diminution de la tension artérielle.

Chauffard et Boidin, Dévé, accusent l'anaphylaxie de produire les accidents si graves qui surviennent parfois à la suite de la ponction exploratrice des kystes hydatiques, lorsque du liquide pénètre dans le péritoine.

Les accidents qu'on observe parfois dans l'opothérapie sous-cutanée semblent dus aussi à l'anaphylaxie : Egon Ranzi a établi que les extraits d'organes constituent d'excellentes substances anaphylactisantes.

Hutinel et Rivet mettent sur le compte de l'anaphylaxie la mort rapide des nourrissons eczémateux amenés à l'hôpital. Ces enfants, chroniquement infectés, constituent, grâce à leur plaie, un terrain toujours ouvert à l'infection ; l'hôpital réalise une infection surajoutée, qui, agissant sur un terrain

en état d'anaphylaxie, amène rapidement la mort.

Le terrain clinique de l'anaphylaxie s'étend chaque jour. Nous nous proposerons uniquement dans notre travail d'étudier les rapports de l'anaphylaxie avec quelques phénomènes de pathologie gastro-intestinale.

ANAPHYLAXIE ALIMENTAIRE

La plupart des intoxications d'origine alimentaire ont aujourd'hui une étiologie et une histoire clinique bien connues. Elles succèdent toujours à l'ingestion de substances avariées. Elles peuvent revêtir diverses formes cliniques, au milieu desquelles l'observateur attentif reconnaît un syndrome caractéristique.

Notre but dans ce travail n'est pas d'ajouter quoi que ce soit à leur étude. Nous visons ici uniquement un certain nombre de faits d'intoxication alimentaire dont l'interprétation reste fort obscure dans l'état actuel de la science.

DÉFINITION

Nous mettons sur le compte de l'anaphylaxie un certain nombre d'accidents consécutifs à l'ingestion d'aliments parfaitement frais et naturels et qui, en outre, ne se montrent toxiques qu'exceptionnellement et pour une seule personne.

Quelles sont les substances qui produisent ces accidents ?

Chez quels sujets de préférence observe-t-on ces faits ?

C'est à ces questions que nous nous proposons de répondre dans le paragraphe suivant.

ÉTIOLOGIE

Les substances alimentaires qui produisent les accidents que nous avons en vue, sont d'un usage courant et même quotidien.

Dans un travail publié en 1908, le professeur Hutinel étudie des faits particuliers d'intoxication par le lait chez les nourrissons et aussi chez les enfants et les rattache nettement à l'anaphylaxie. Il ne s'agit pas des accidents d'intolérance pour le lait que l'on observe couramment dans la pratique, accidents dus pour la plupart à un excès d'alimentation, mais « de faits plus exceptionnels et moins connus, des accidents comparables à ceux des empoisonnements les plus graves, éclatant à la suite de l'ingestion d'une quantité de lait extrêmement minime ».

Nous donnerons plus loin les arguments cliniques et expérimentaux qui font penser à l'anaphylaxie pour expliquer ces cas spéciaux d'intolérance pour le lait.

Un autre aliment d'un usage quotidien comme le lait, donne aussi lieu à des accidents anaphylactiques, c'est l'œuf. Certes, les intoxications

consécutives à l'ingestion d'œufs altérés sont chose fréquente; nous n'avons en vue ici qu'une petite partie, mais la plus inexplicable, des cas où l'ingestion d'œufs a été suivie de phénomènes d'intoxication. La caractéristique de ces accidents est justement qu'ils surviennent après l'ingestion d'œuf de très bonne qualité, qu'ils se produisent après l'absorption d'une quantité même minime d'œuf et qu'ils sont individuels, laissant indemnes les autres personnes qui ont usé du même aliment. Des observations typiques comme celle qu'a publié notre maître M. Lesné et que nous reproduisons dans notre chapitre de symptomatologie, montrent quelle leur vive la notion d'anaphylaxie vient jeter sur ces faits jusqu'ici inexplicables. Il est permis de penser que le jaune d'œuf aussi bien que le blanc sont capables de provoquer des accidents anaphylactiques.

Pour le jaune d'œuf, des observations nombreuses le démontrent surabondamment. Quant au blanc d'œuf, il a servi à de nombreux expérimentateurs pour réaliser l'anaphylaxie chez l'animal.

On observe plus rarement des accidents anaphylactiques produits par l'ingestion de viande ou d'autres substances provenant des animaux. Cela montre bien qu'il faut distinguer de l'anaphylaxie la toxicité générale, car l'empoisonnement par les viandes avariées, par les charcuteries altérées sont d'une observation courante. Notons cependant qu'on voit, rarement il est vrai, des sujets qui ne

peuvent tolérer la viande de veau : une quantité, même minime, de viande de veau produit chez eux des accidents subits et d'allure grave. Dans une observation de Bruck, c'est la viande de porc qui produit les accidents d'hypersensibilité.

Les poissons, les crustacés, les mollusques, les coquillages contribuent pour une grande part à enrichir le domaine de l'anaphylaxie alimentaire. Les accidents qu'ils produisent sont plus fréquents et plus graves que pour les substances alimentaires citées plus haut. Ce sont les huîtres et les moules que l'on a le plus souvent à incriminer. Il est bien entendu que nous avons en vue les accidents déterminés par l'ingestion d'huîtres et de moules parfaitement fraîches.

Nous venons de passer en revue les aliments d'origine animale qui peuvent donner lieu à des phénomènes d'anaphylaxie. N'observe-t-on pas des faits d'hypersensibilité à la suite de l'ingestion de substances alimentaires d'origine végétale ? De multiples raisons suggérées d'une part par la clinique, d'autre part par l'expérimentation, permettent de penser que ces faits existent, mais il convient d'ajouter qu'ils ne s'observent qu'exceptionnellement. Pour ce qui est des fruits, tout le monde connaît les phénomènes qui se produisent chez certaines personnes après l'ingestion d'une quantité même minime de fraises. Mais ici, l'étiologie anaphylactique est mise en doute par les travaux de A. Gautier, qui attribue l'urticaire

déterminée par l'ingestion de fraises à l'irritation par l'acide salicylurique. C'est un point qui demande de nouvelles recherches.

Debove a vu chez un malade des phénomènes toxiques d'une extrême gravité éclater après l'absorption de haricots. Castaigne et Gouraud ont observé des sujets chez lesquels l'oignon provoque des accidents du même ordre.

Avant de clore notre chapitre d'étiologie, nous devons indiquer s'il n'y a pas des raisons inhérentes au malade, qui favorisent l'apparition des accidents d'anaphylaxie. Autrement dit, y a-t-il des causes prédisposantes en matière d'anaphylaxie alimentaire ?

Une première cause prédisposante est *l'âge*. Ce sont presque toujours des médecins d'enfants qui ont observé l'anaphylaxie digestive. Le professeur Hutinel, dans un travail que nous avons cité plus haut, rapporte l'histoire de nombreux nourrissons atteints d'anaphylaxie pour le lait. Dans l'observation bien connue de Lesné, à propos d'anaphylaxie pour l'œuf et dans d'autres faits comparables, il s'agit d'enfants assez grands.

A côté de la prédisposition créée par le jeune âge du sujet, vient se ranger un autre facteur de prédisposition, non moins important, à savoir *l'état antérieur du tube digestif*. En effet, les faits d'anaphylaxie alimentaire s'observent le plus souvent chez des sujets qui ont habituellement des troubles digestifs, qui sont atteints d'entérite,

d'entéro-colite, de constipation chronique ou de diarrhée. Il s'agit parfois de sujets présentant une affection de l'estomac ou de la congestion hépatique.

Enfin, le *sexe* semble constituer aussi une cause prédisposante : la femme ferait plus facilement que l'homme des accidents d'anaphylaxie alimentaire.

Des arguments basés sur l'expérimentation et indiqués plus loin, expliquent jusqu'à un certain point le rôle de ces causes prédisposantes.

SYMPTOMATOLOGIE

Nous avons, dans le chapitre précédent, signalé les aliments qui peuvent donner lieu à des accidents d'anaphylaxie digestive. Notre but ici est d'étudier la symptomatologie des faits cliniques que nous avons en vue, d'en montrer la ressemblance clinique avec l'anaphylaxie expérimentale, et de rapporter un certain nombre d'observations de faits typiques accompagnées de commentaires que nous jugeons nécessaires pour entraîner la conviction du lecteur.

Nous nous trouvons le plus souvent en face d'un sujet jeune, d'un nourrisson parfois, d'un enfant plus fréquemment. L'état de santé du sujet peut être parfait, mais, en général, il s'agit soit d'un dyspeptique, soit d'un malade atteint d'entéro-colite.

Il se peut que les troubles dont se plaint le malade surviennent pour la première fois, et le patient ne sait à quoi les attribuer. Le tableau clinique fait penser à une intoxication alimentaire, mais le malade déclare bien nettement n'avoir pas ingéré d'aliment altéré et il ajoute que les personnes qui ont goûté aux mêmes aliments n'en ont nullement été incommodées. Le diagnostic, dans ces cas, reste obscur dans l'esprit du clinicien. On range ordinairement ces faits bizarres sous l'étiquette commode d'indigestion.

D'autres fois, on peut même dire habituellement, l'histoire clinique se présente avec des caractères moins trompeurs, au milieu de circonstances plus précises. Il s'agit alors de sujets qui présentent certains accidents, toujours les mêmes, toutes les fois qu'ils ingèrent un aliment déterminé, toujours le même. C'est souvent l'œuf qui est incriminé, d'autres fois les moules, etc. Ces malades déclarent eux-mêmes au médecin qu'ils ont, depuis quelque temps ou depuis toujours, une intolérance absolue pour l'œuf par exemple, fût-il très frais. Ils ajoutent que les accidents surviennent même après l'ingestion d'une parcelle d'œuf, dans un gâteau ou dans un mets quelconque. On ne se trouve pas en face d'un cas d'intolérance d'ordre psychique, il ne s'agit pas chez ces malades d'une question de dégoût : au contraire, ils ont souvent un attrait pour les aliments qui leur sont nuisibles. Bien plus, les accidents éclatent parfois après l'in-

gestion d'une parcelle de l'aliment incriminé, dissimulée, à l'insu du malade, dans un mets : nous en verrons des exemples dans nos observations.

// Un autre caractère particulier aux faits cliniques qui nous occupent, c'est l'apparition rapide, presque explosive, des accidents. Dans les histoires cliniques que nous rapportons plus loin, on voit les troubles se produire dès l'ingestion de l'aliment incriminé ou quelques instants après.

Voyons maintenant quels sont les signes en général de l'anaphylaxie alimentaire.

Il y a d'abord des *symptômes gastro-intestinaux*.

Le tube digestif, point de pénétration de la substance anaphylactisante, réagit par des douleurs plus ou moins intenses. Ces douleurs occupent tout l'abdomen, principalement le creux épigastrique.

Elles débutent par un malaise, une « lourdeur » à l'épigastre que le malade expérimenté connaît bien et qui lui fait immédiatement penser qu'il va « avoir sa crise ».

Puis surviennent des vomissements, parfois alimentaires, parfois bilieux. Enfin, la diarrhée apparaît dans presque tous les cas, complétant ainsi la ressemblance de ce syndrome avec l'intoxication alimentaire vraie.

A ces symptômes gastro-intestinaux, qu'on pourrait appeler signes locaux, il faut ajouter des signes à distance dont la présence est presque constante.

Citons d'abord les *manifestations cutanées*, très fréquentes au cours de l'anaphylaxie alimentaire. La plus caractéristique est l'urticaire. C'est un symptôme d'une grosse importance, c'est même parfois l'unique symptôme.

Tout le monde sait combien est fréquente l'apparition de l'urticaire à la suite de l'ingestion de certaines substances, crustacés, poissons, fraises.

En dehors de l'urticaire, on peut observer les érythèmes les plus variés, partiels ou généralisés, le plus souvent très prurigineux.

Il existe une affection pour laquelle Dreyfus a proposé le nom de *maladie de Quincke* et que cet auteur, avec Lesné, considère aujourd'hui comme une manifestation cutanée de l'anaphylaxie alimentaire. Cette maladie récidivante, décrite en 1882 par Quincke sous le nom d'« œdème aigu circonscrit », est caractérisée par l'apparition soudaine, chez des individus bien portants, de tuméfactions uniques ou multiples de la peau et du tissu cellulaire, de troubles viscéraux et de troubles généraux.

Indépendamment de ces manifestations cutanées, on observe aussi, chez les individus atteints d'anaphylaxie alimentaire, une *réaction du système nerveux*. Les accidents nerveux peuvent revêtir une allure bénigne et consister en phénomènes migraineux ou en vomissements d'ordre purement réflexe. D'autres fois, ils prennent un caractère

d'une gravité extrême. En effet, chez certains malades, le facies devient rapidement cholérique, la faiblesse est extrême. On note un abaissement rapide de la température rectale, du refroidissement et de la cyanose des extrémités ; le pouls est très fréquent et l'hypotension est manifeste. Enfin, on a même observé des syncopes.

On semble autorisé à rattacher aussi à ces signes à distance de l'anaphylaxie alimentaire, des *troubles des voies respiratoires* qui consistent en accès d'asthme. On a remarqué, en effet, que chez certains sujets des accès d'asthme se produisaient le plus souvent en même temps que les manifestations cutanées et nerveuses de l'anaphylaxie alimentaire. Bien plus, on a vu ces accès d'asthme remplacer les autres manifestations de l'anaphylaxie et même leur succéder. Ordinairement, il s'agit d'accès d'asthme légers, mais parfois leur apparition brusque et l'intensité de la dyspnée leur donnent une allure inquiétante. Divers auteurs se sont demandé s'il ne s'agissait pas là de manifestations analogues à celles observées du côté de la peau et ont parlé d'urticaire des bronches. Cette hypothèse n'est pas impossible puisqu'on a fréquemment observé l'urticaire au niveau des muqueuses buccale et pharyngée et que, d'autre part, on a pu constater du côté du larynx des œdèmes survenant brusquement et qui ont pu, dans d'assez nombreux cas, entraîner la mort.

On peut donc dire en résumé que la symptomatologie de l'anaphylaxie alimentaire comprend deux ordres de signes : les *signes locaux* et les *signes à distance*. Les signes locaux consistent en des troubles gastro-intestinaux, vomissements, diarrhée.

Les signes à distance comprennent des manifestations cutanées, nerveuses et respiratoires.

Si l'on veut bien faire l'analyse de ces symptômes, on sera frappé de la ressemblance que présente le tableau clinique avec celui de l'anaphylaxie expérimentale. Nous ne pensons pas qu'il soit nécessaire d'insister longuement ici sur cette partie de notre sujet, bien que capitale, car nous l'avons traitée souvent dans divers passages de notre travail et nous aurons à en parler encore à propos des observations que nous rapportons plus loin. Nous nous contenterons simplement de mettre en lumière quelques points essentiels :

Comme pour l'anaphylaxie expérimentale, on constate en clinique l'apparition rapide, subite des accidents ;

De même qu'en expérimentation, il suffit d'une dose insignifiante de substance albuminoïde ingérée pour faire éclater les accidents ;

Comme chez les chiens hypersensibilisés, on note aussi, en clinique, un abaissement de la pression artérielle au moment des accidents.

Cette ressemblance de l'anaphylaxie digestive et de l'anaphylaxie expérimentale dans leurs caractères essentiels, nous semble suffisante pour faire

penser à l'identité des deux phénomènes. Les observations qui suivent entraîneront plus facilement que l'analyse sèche des symptômes la conviction du lecteur.

Anaphylaxie pour le lait

Dans un article déjà cité, le professeur Hutinel rapporte quelques cas d'anaphylaxie pour le lait observés par lui-même et reproduit en même temps des observations analogues d'autres auteurs.

« Il m'est arrivé plusieurs fois de voir, dit M. Hutinel, chez des sujets atteints de choléra sec, lorsqu'ils avaient été améliorés par un traitement et par un régime sévères, des symptômes redoutables de toxi-infection se produire à la suite de l'ingestion d'une ou deux cuillerées de lait. Alors, les yeux s'excavaient et se cerclaient de bistre, le nez se pinçait, la face prenait un aspect blafard ou plombé, les extrémités se cyanosaient et des éruptions érythémateuses ou urticariennes apparaissent sur le visage, sur les bras, les jambes et les fesses. Le ventre se déprimait en bateau, le gros intestin contracté formait une corde, les selles devenaient bientôt glaireuses ou sanglantes et souvent des accidents nerveux éclataient.

» Je me rappelle particulièrement un de ces enfants. J'avais interdit à la mère de lui donner du lait ; le médecin traitant crut devoir lui en faire prendre en lavement ; des accidents formidables

furent la conséquence de cette intervention inopportune.

» Je soigne depuis sa naissance une belle fillette de huit ans qui a eu une entéro-colite grave et qui est devenue de ce fait absolument intolérante pour le lait. Un jour, sa mère se risqua à lui donner une cuillerée à café de lait. Presque immédiatement après, l'enfant vomit et, dans la nuit, il y eut dix-sept selles glaireuses. Plus tard, l'enfant eut une fièvre typhoïde extrêmement longue et grave ; il fut impossible de lui faire tolérer le lait de vache ; mais elle put heureusement digérer le lait d'ânesse.

» J'ai vu une belle fillette de onze mois, chez qui s'étaient produits des troubles digestifs quand on avait essayé de lui donner, vers neuf mois, du lait de vache bouilli avec deux biberons de 150 grammes chacun. Après cet essai malheureux, l'enfant, nourrie exclusivement au sein, prospérait quand elle fut quittée brusquement par sa nourrice. On lui donna une centaine de grammes de lait de vache. Presque immédiatement elle fut prise de vomissements, de diarrhée, d'abattement et je conseillai de prendre de suite une autre nourrice. On suivit mon conseil et les accidents disparurent. »

Hutinel rapporte ensuite des observations de Finkelstein : « Un nourrisson d'une dizaine de jours, allaité avec du lait de vache, entre à l'asile avec des troubles dyspeptiques. On lui donne une nourrice et il se rétablit. L'allaitement au sein

deux mois ; on essaie alors l'allaitement mixte. On donne à l'enfant une dose minime de 30 grammes de lait de vache. Presque aussitôt apparaissent des vomissements, de la diarrhée, une élévation de la température, etc. ; ces accidents se reproduisent quand, après une période d'allaitement au sein, on essaie de redonner du lait de vache.

» Dans un autre cas, les accidents furent assez graves pour causer la mort. Quand on donna au nourrisson 60 grammes de lait de vache après une période d'allaitement au sein de cinq semaines, il tomba quelques minutes après dans le collapsus, il eut des vomissements, de la diarrhée et la température s'éleva à 40 degrés. Neuf semaines après, nouvel essai : les mêmes phénomènes reparaissent encore plus graves et persistent pendant quatre jours. Troisième essai à l'âge de dix-huit semaines : accidents identiques, mais assez sérieux pour nécessiter l'emploi des injections d'huile camphrée. On constate en plus de l'albuminurie avec cylindrurie.

» Quatrième essai à vingt-six semaines : mêmes manifestations, mais cette fois elles se terminent par la mort le sixième jour. »

M. Hutinel cite encore une observation de Salge : « Un nourrisson (âge non indiqué) reste à l'asile, de décembre 1905 à février 1906. Il est d'abord nourri au sein ; le 2 janvier, on commence l'allaitement mixte et il est sevré le 1^{er} février. On

l'emmène, mais trois semaines après on le rapporte avec une dyspepsie. On le remet au sein ; le 28 février, il semble guéri ; on lui donne, à 9 heures du matin, 60 grammes de lait de vache. A midi, collapsus, cyanose ; température rectale 34 4. Tiré de là par des bains sinapisés, des injections d'huile camphrée et des enveloppements chauds, il est remis au sein dès le lendemain et l'allaitement est continué jusqu'au 11 mai. On donne alors du babeurre qui est assez bien toléré, mais qui provoque le lendemain de l'agitation et une élévation de la température à 38°3. On remet l'enfant au sein pendant trois jours, puis on lui donne de très petites quantités de lait qui sont bien supportées et on arrive enfin à le sevrer. »

Des cas fort curieux d'intolérance pour le lait de femme, cette fois, ont été rapportés par quelques auteurs. M. Hutinel cite le fait suivant observé par le professeur Bar : « Un bel enfant de 4.030 grammes, né de parents bien portants, est mis au sein. Cinq jours après, la mère a des crevasses qui rendent l'allaitement pénible et insuffisant. On y supplée en donnant du lait maternisé, concurremment avec le lait maternel. Bientôt, on remarque qu'après chaque tétée l'enfant devient très pâle et que les évacuations sont d'un vert foncé ; on y trouve même un peu de sang. On lui donne alors du lait d'ânesse pendant une semaine ; puis, les gerçures étant guéries, on lui laisse reprendre les deux seins.

» Le dix-septième jour l'enfant vomit ; il grossit cependant d'une façon presque régulière ; mais le trentième jour, il maigrit tout à coup et on est frappé de la pâleur, de la lividité qu'il présente pendant une demi-heure ou une heure après la tétée. On diminue la quantité de lait ; on fait des lavages intestinaux, on donne de la pepsine, on varie le nombre des tétées ; l'enfant va de plus en plus mal. On prend alors une première nourrice : résultat déplorable. On en prend une seconde sans plus de succès et bientôt il faut suspendre l'allaitement au sein. Je vois alors l'enfant en consultation avec Budin et Bar et je partage leurs inquiétudes. Cependant l'enfant nourri avec le lait d'ânesse se remonte peu à peu et, un mois après, il semble hors de danger. L'augmentation de poids étant trop faible, on donne du lait stérilisé et, en vingt-sept jours, on gagne plus d'un kilogramme.

» A ce moment, on essaie de mettre l'enfant au sein d'une nourrice ; il a alors cent-trente-six jours,

» Le poids baisse immédiatement et l'enfant pâlit. On poursuit l'expérience pendant treize jours, mais il faut s'arrêter parce que le visage redevient livide. On reprend alors le lait d'ânesse d'abord, puis le lait de vache et le nourrisson se remet à prospérer. »

Voici une histoire analogue observée par le professeur Hutinel :

« Une dame fort bien portante avait mis au monde un bel enfant ; elle l'allaitait elle-même et

mettait son orgueil à avoir un superbe nourrisson. Elle mangeait autant qu'elle pouvait pour augmenter la quantité de son lait et elle prolongeait le plus possible les tétées. Le résultat était très beau. L'enfant augmentait de 50 à 60 grammes par jour. Un beau matin, il prend moins de lait et il rejette sa tétée. Sa moyenne d'augmentation allait être moins belle. On lui redonne le sein, il vomit encore ; bientôt il a de la diarrhée, le poids baisse et la mine s'altère. On dit à la mère que son lait ne convient pas à l'enfant, et on choisit une superbe nourrice. Peine perdue ; l'enfant vomit tout ; la diarrhée persiste et l'état s'aggrave. Une autre nourrice n'a pas plus de succès. On donne alors du lait de vache. La tolérance pour ce nouvel aliment, qu'on fait d'ailleurs prendre avec excès, est passagère ; bientôt il faut y renoncer. Le lait d'ânesse, le lait de chèvre, le képhir sont successivement essayés sans profit. L'enfant qui avait été très beau n'est plus qu'un squelette. Que faire ? Un accoucheur conseille de remplacer momentanément le lait par du bouillon de poulet, comme il l'avait vu pratiquer par Tarnier ; le bouillon n'est pas vomé, mais, le lendemain, un autre consultant, estimant qu'on ne peut pas logiquement nourrir de cette façon un enfant de six semaines, conseille d'essayer d'une nouvelle nourrice. Essai aussi désastreux que les précédents ! C'est alors que je vois l'enfant. Je le mets pendant douze heures à la diète hydrique et je prescris

des injections sous-cutanées de sérum, puis je donne du bouillon de poulet dégraissé, ensuite du babeure; plus tard, j'essaie du képhir de lait d'ânesse et je tente, après une quinzaine de jours, de donner un peu de lait de femme. La tolérance **semble rétablie**; mais on laisse bientôt prendre une quantité de lait **excessive** et les vomissements reparaissent. Il faut revenir à l'eau et au babeurre. Cette fois, on est prudent et l'alimentation **peut être reprise progressivement.** »

Ces observations sont assez démonstratives pour se passer de tout commentaire. M. Hutinel a eu soin de mettre en lumière les caractères par lesquels ces cas d'intolérance pour le lait se distinguent des intoxications par le lait, si communes dans la pathologie des enfants du premier âge.

Anaphylaxie pour les crustacés

Notre maître, M. le Dr Guinon, nous a communiqué l'observation suivante et deux autres observations non moins intéressantes qu'on trouvera plus loin. Nous nous faisons un devoir de le remercier ici de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à notre modeste travail.

OBSERVATION I. — Le Dr G..., né de parents nerveux et arthritiques (mère rhumatisante, atteinte de multiples névralgies, particulièrement de névralgie sciatique), a présenté de la gastralgie et quelques troubles digestifs, surtout à la suite du service militaire. Dès ses premiers

séjours à l'hôpital comme étudiant, il a éprouvé, de temps en temps, des diarrhées à la suite de certaines autopsies, particulièrement odorantes. Les principaux accidents ont eu lieu surtout quand il disséquait, dans les anciens pavillons de l'École pratique, sur des sujets mal conservés. Mais jusqu'à l'année 1887, il supporta très bien, sans aucun troubles digestifs, les différentes conserves, les poissons, crustacés et autres aliments réputés pour produire l'urticaire.

Au mois de juin ou juillet 1887, étant interne à l'Hôtel-Dieu, il fait, après la visite du matin, une autopsie de péritonite suppurée ; le cadavre était violacé, le ventre distendu, l'odeur putride et pénétrante. Le soir, il prend part à un dîner assez copieux, dont le second plat était composé de soles et de quelques moules. Dès la fin du repas, il est pris de démangeaisons rapidement généralisées, il rentre vers minuit à l'hôpital et là il est pris d'accidents très pénibles : vertiges, menaces de chute, vomissements et diarrhée, urticaire formidable ; la nuit se passe ainsi et le lendemain il reste très fatigué. Les autres convives n'avaient été nullement incommodés par les moules, qui étaient normales d'aspect et de goût.

Depuis ce jour, le Dr G... n'a plus supporté les moules, ni les crustacés ; il tolérait encore, cependant, sans ennui les poissons de mer frais, mais depuis lors, particulièrement depuis l'âge de quarante ans, les poissons eux-mêmes provoquent des accidents cutanés.

La tolérance varie en raison directe de l'état de fatigue ; en effet, en vacances ou en période de bien-être, il peut prendre du poisson un seul jour sans aucune réaction ;

celle-ci apparaît cependant si l'ingestion de poisson se répète. Les réactions varient d'ailleurs avec la nature du poisson : la sole, le merlan, la limande, la barbue provoquent un minimum de démangeaisons ; au contraire, la dorade manifeste très vite son effet, souvent même à la fin du repas. Mais ce sont particulièrement les huîtres, surtout les grosses huîtres (pieds de cheval-portugaises) qui manifestent rapidement leur action, car un quart d'heure ou vingt minutes après l'ingestion, les démangeaisons se font sentir.

Il est à remarquer que s'il reste longtemps sans prendre d'aliments toxiques pour lui, il tolère beaucoup mieux l'ingestion de ces mêmes aliments, ce qui indiquerait qu'il perd assez vite sa sensibilité.

Notre maître et ami, M. le D^r Dreyfus, a bien voulu nous communiquer les deux observations suivantes, intéressantes à plusieurs titres. Nous l'en remercions cordialement.

OBSERVATION II. — Il s'agit d'une jeune femme de vingt-deux ans que M. Dreyfus soigne depuis longtemps. On ne trouve pas de maladie grave dans ses antécédents, mais sa santé a toujours été fragile et l'on soupçonne une tuberculose à marche lente du sommet droit. On note aussi chez elle des signes d'atonie gastro-intestinale.

Elle raconte que plusieurs fois, après l'ingestion de crustacés divers, elle a présenté des troubles variés et assez graves pour demander l'intervention du médecin. Les accidents sont survenus après l'ingestion, soit de

moules, soit d'huîtres, de langouste et surtout après un repas où la jeune femme avait goûté à quelques crabes. Il est essentiel de noter que les phénomènes d'intolérance apparaissaient chez la malade, alors que les personnes qui avaient usé et même abusé des crustacés en question ne présentaient absolument aucune gêne.

Les accidents consistent en l'apparition, parfois presque immédiate, au plus dans un délai d'une heure, de troubles digestifs. La malade a des vomissements où les aliments ingérés se mélangent à de la bile, puis de la diarrhée. Elle se plaint de douleurs abdominales souvent violentes. Le ventre est retracté et douloureux, sans localisation précise. Bientôt apparaissent sur les membres, sur le tronc et parfois sur le visage des plaques rouges qui prennent quelquefois les caractères de l'urticaire. Une fois même sont apparus des troubles généraux : hypotension artérielle, refroidissement des extrémités, agitation, facies grippé.

Dans cette observation, on retrouve facilement les caractères principaux de l'anaphylaxie expérimentale : apparition rapide des accidents, apparition des phénomènes, même après l'ingestion d'une dose minime de la substance incriminée, symptômes locaux consistant en troubles digestifs, signes cutanés caractérisés par des éruptions diverses, signes circulatoires et généraux.

Cette observation nous servira, de plus, d'argument clinique confirmant les conclusions suggérées par nos recherches expérimentales. En effet,

on a pratiqué chez cette malade l'examen de l'acidité stomacale et on a trouvé les chiffres suivants :

Chiffres normaux	Chiffres de l'obs. I
Acidité totale.....	0,189 0,930
HCL libre.....	0,044 0
Chlore combiné organique..	0,168 0,030

L'examen chimique montre donc que cette malade est une hypochlorhydrique, de même que l'examen clinique de son tube digestif montre que c'est une hypopeptique.

Nous exposons dans notre chapitre de pathogénie les raisons pour lesquelles nous pensons que l'anaphylaxie alimentaire s'observe chez les sujets qui présentent une altération des sucs digestifs. Ce cas clinique cadre donc parfaitement avec nos conclusions. Disons enfin que les résultats thérapeutiques obtenus chez cette malade sont une preuve de plus à notre actif. En effet, les phénomènes d'anaphylaxie ont disparu chez la malade du jour où elle a pris de l'acide chlorhydrique et de la pepsine.

OBSERVATION III. — F..., femme âgée de trente-huit ans. Pas de maladie grave dans son passé. Elle présente les caractères de ce qu'on appelle le tempérament arthritique. Elle a fait des poussées fréquentes de rhumatisme subaigu. Elle est atteinte de constipation chronique et de

troubles de dyspepsie gastro-intestinale, à forme atonique.

Cette malade présente aussi, depuis longtemps, de l'intolérance pour les divers crustacés.

Les phénomènes observés par M. Dreyfus sont survenus après l'ingestion de langouste et ont revêtu le tableau clinique de la « maladie de Quincke ».

Les troubles ont apparu une heure après un repas où la malade avait goûté à de la langouste. Le début fut marqué par une gêne au creux épigastrique, puis ce fut une sensation de froid dans les membres et dans tout le corps. Bientôt, la malade eut des nausées suivies de vomissements. Puis la diarrhée fit son apparition, diarrhée abondante accompagnée de coliques intestinales et de ténésme rectal.

Le lendemain, apparut sur le front, entre les sourcils et empiétant sur les paupières, une grande plaque surélevée, de teinte rosée, présentant l'aspect de l'urticaire géante. La malade accusait, à ce niveau, une sensation de cuisson et de prurit. En même temps, l'état général était pris : la température montait à 38°5, le pouls était rapide et le facies exprimait un état de fatigue, de dépression, comparable à celui des maladies infectieuses. Ces phénomènes durèrent trente-six heures et tout rentra dans l'ordre.

On retrouve, dans cette observation, la triade symptomatique décrite par M. Dreyfus dans la « maladie de Quincke » : œdème urticarien, troubles viscéraux et réaction de l'état général.

Chez cette malade aussi l'examen clinique de

l'estomac a été fait. Les résultats sont tout à fait comparables à ceux de la malade précédente :

Chiffres normaux	Chiffres de l'obs. III
Acidité totale.....	0,189 0,021
HCL libre.....	0,044 0
Chlore combiné organique.	0,168 0,024

Ainsi cette malade présente, comme la précédente, des signes très nets de dyspepsie hypopeptique et elle est conforme à nos idées pathogéniques.

Anaphylaxie pour l'œuf

Notre maître, M. le Dr Lesné, a observé le cas le plus typique d'anaphylaxie alimentaire. Nous le remercions vivement d'avoir bien voulu nous permettre de reproduire ici cette histoire clinique, qui a pour ainsi dire toute la valeur d'une expérience.

OBSERVATION IV. — Il s'agit d'une fillette de huit ans bien développée, qui a été élevée au sein dans d'excellentes conditions hygiéniques, puis a été alimentée normalement après le sevrage. Elle supporta fort bien un œuf par jour jusqu'à l'âge de sept ans; cependant, de temps en temps, elle avait de l'urticaire et de l'œdème unilatéral des paupières ou de la face.

Il y a un an, sans raison, cette enfant est prise, au début du repas de midi du lundi, de douleurs abdominales

intenses ; elle pâlit, quitte la table, se roule à terre et a une diarrhée abondante ; puis les douleurs disparaissent et elle peut continuer son repas. Les mêmes phénomènes douloureux se reproduisent au même moment le jour suivant.

On supprime de l'alimentation la viande, le vin et, en présence de la persistance des accidents, j'incrimine l'œuf pris tous les jours au repas de midi et qui, cependant, était choisi particulièrement frais pour l'enfant.

Il s'agissait bien d'un cas d'intolérance pour l'œuf, car les accidents éclataient dès l'ingestion d'une petite quantité de l'aliment et du jour où il fut supprimé, les douleurs disparurent subitement ; la digestion redevint normale, les garde-robes perdirent leur fétidité.

// Tout se passa fort bien pendant quatre mois, jusqu'en juin dernier, époque où la mère eut l'idée malheureuse de donner à cette enfant un peu d'entremets dans la composition duquel entraient un peu d'œuf. Immédiatement après l'ingestion de la première cuillerée de cet aliment, l'enfant est prise de douleurs abdominales intolérables et de vomissements incoercibles, d'abord alimentaires, puis bilieux.

L'intolérance stomacale est obsolue et pendant quarante-huit heures l'enfant vomit même l'eau glacée prise par cuillerées à café. La langue est rouge et sèche ; le facies devient rapidement cholériforme ; l'amaigrissement est considérable, la faiblesse extrême ; la température rectale varie entre 36 degrés et 36°5 ; les extrémités sont froides et cyanosées, le pouls est à 140 et hypotendu ; les urines sont rares et renferment de l'acétone et une petite quantité d'albumine.

Après une période de diarrhée, la constipation devient opiniâtre; le foie est hypertrophié; le ventre déprimé en bateau n'est douloureux en aucun point, ce qui, joint au toucher rectal, permet d'éliminer le diagnostic d'appendicite. L'examen des autres appareils ne révèle rien d'anormal.

Ces accidents dramatiques sont traités par les enveloppements humides chauds, les injections de sérum artificiel, les lavages d'estomac et d'intestin et la diète absolue.

Après trois jours d'inquiétude, l'intolérance gastrique cède enfin et l'on peut reprendre l'alimentation avec l'eau, le bouillon de légumes, les féculents.

Les symptômes généraux s'amendent peu à peu; la température redevient normale; les fonctions intestinales reprennent leurs cours et, en une quinzaine de jours, l'enfant est rétablie. Elle peut aujourd'hui s'alimenter de légumes, de pâtes, de fruits et d'un peu de viande; mais elle n'a pas repris d'œuf depuis six mois.

Si l'on veut bien faire l'analyse de cette observation résumée, on verra qu'avant le début des grands accidents, cette enfant présentait déjà quelques troubles d'intolérance pour les œufs, se manifestant par de l'urticaire, des œdèmes localisés, des troubles digestifs; puis apparurent les accidents aigus d'abord uniquement douloureux et enfin les symptômes généraux. Il s'agit bien là d'un cas d'anaphylaxie pour les œufs et, en effet, on y trouve tous les caractères d'une expérience:

Longue durée de l'hypersensibilité (quatre mois); apparition rapide, explosive des phénomènes toxiques;

dose minime de substance albuminoïde ingerée provoquant les accidents ;

Abaissment de la pression artérielle au moment des accidents.

Voici deux observations de notre maître, M. le Dr Guinon, relatives à deux cas d'anaphylaxie pour les œufs.

OBSERVATION V. — W... S., actuellement quinze ans.

Cet enfant élevé au sein a eu, dès les premiers mois, de l'eczéma du visage qui guérit au bout de la première année. Il présenta ensuite dans la région cervicale, des ganglions chroniquement gros et des végétations adénoïdes. C'est un enfant nerveux, mais sans réactions violentes. Son père est un névropathe, un tabagique sujet à des accès d'angoisse. Un frère présente des accidents digestifs toxiques et a eu, à plusieurs reprises, des états gastro-intestinaux sérieux dont l'un s'est accompagné d'un érythème généralisé, scarlatiniforme, fébrile, avec adéno-pathies. Un frère plus jeune a eu de l'eczéma dans sa première enfance et reste asthmatique.

A l'âge de quatorze mois, après l'ingestion de son premier œuf, l'enfant fut pris d'accidents assez graves pour que sa mère les qualifie de « phénomènes d'empoisonnement ». Ces phénomènes consistaient essentiellement en une pâleur extrême du visage, un malaise général avec nausées et vomissements abondants.

Il est à noter que ces accidents apparurent presque immédiatement après l'ingestion de l'œuf.

Pensant qu'elle était tombée sur un œuf altéré, la mère n'hésita pas à donner à l'enfant, la fois prochaine, un œuf absolument frais. Elle constata avec le plus grand étonnement l'apparition de phénomènes de tous points semblables à ceux qui avaient suivi la première ingestion d'œuf. D'autres essais, faits dans la suite à des intervalles éloignés, ne furent pas davantage suivis de succès : chaque fois que l'enfant avalait à peine une cuillerée d'œuf, le plus frais possible, on le voyait pâlir et défaillir.

Bien plus, la présence d'une quantité négligeable d'œuf dans un gâteau ou un plat quelconque, suffisait pour provoquer chez l'enfant un malaise et des vomissements.

Cette intolérance particulière pour l'œuf a persisté pendant de longues années.

Ces phénomènes semblent avoir disparu actuellement et la mère fait remarquer la coïncidence de cette disparition avec l'ablation d'un appendice chroniquement enflammé, opération faite en 1909.

OBSERVATION VI. — S... Jean, vingt-deux ans.

Parmi ses antécédents héréditaires, on trouve une grand-mère morte tuberculeuse ; le père est asthmatique, eczémateux, névropathe. La mère est bien portante mais c'est une migraineuse, une névralgique.

Notre malade, élevé au sein par sa mère, a eu de l'eczéma de la face dès l'âge de trois mois. A deux ans, il présente des signes d'adénopathie bronchique et des troubles digestifs fréquents. A sept ans, il fait sa première crise d'asthme. Depuis ce temps, on trouve des poussées d'eczéma à localisations variables, des crises d'asthme à répétition et des accès de migraine tellement inquiétants

qu'on a pensé, à un moment donné, à une méningite. En 1906, il présente, à la suite d'un ictère, de la rudesse respiratoire des sommets avec fièvre prolongée et amaigrissement très marqué. Mais un séjour à la campagne remet le tout en ordre en quelques mois.

Notons encore que c'est un sujet d'un nervosisme excessif, troublant.

C'est à l'âge d'un an qu'il absorba le premier œuf.

La mère raconte que presque tout de suite après l'ingestion, des accidents d'une haute gravité apparurent. Le visage devint subitement d'une pâleur extrême, il y eut de la cyanose des lèvres et de la contracture des membres et l'enfant se mit à suffoquer. Puis on vit survenir plusieurs vomissements suivis d'une diarrhée abondante. L'enfant guérit rapidement sans autre incident. Mais il garda depuis ce jour une intolérance absolue pour l'œuf, fût-il très frais. Tous les essais furent infructueux. On espérait voir disparaître avec l'âge ces phénomènes bizarres, mais rien n'a changé. On peut affirmer qu'il ne rentre pas, dans l'apparition de ces accidents si curieux, un élément psychique, car chaque fois que, même sans le savoir, notre malade goûte à un plat quelconque contenant un peu d'œuf, il est pris d'un malaise général, il vomit et a de la diarrhée. Jusqu'à aujourd'hui on n'a pu arriver à lui faire tolérer que des biscuits secs et très cuits. •

11 A la lecture de ces deux observations si caractéristiques, on s'aperçoit qu'elles sont tout à fait comparables à celle de M. Lesné. Un seul point, dans ces deux faits de M. Guinon, mérite cepen-

dant de retenir notre attention : c'est que les accidents ont ici apparu dès la première ingestion d'œuf. Cela n'est pas conforme à ce que nous savons de l'anaphylaxie, et l'esprit ne peut être satisfait qu'en admettant que ces deux malades étaient en hypersensibilité au moment où ils ont présenté les phénomènes que nous avons décrits, hypersensibilité provoquée par l'ingestion d'autres albumines, le lait par exemple.

PATHOGÉNIE

Ces faits d'intoxication intestinale survenant dans des conditions particulières, après l'ingestion de substances alimentaires non altérées, sont bien connus en tant que faits cliniques, mais leur étiologie, leur pathogénie, restent fort obscures.

A propos des moules, voici ce qu'on lit dans un livre classique : « Il est une série de troubles qui suivent chez certaines personnes l'ingestion de moules même non avariées et qu'on ne peut vraisemblablement pas rapporter à la teneur de ces mollusques en un poison toxique. Ils peuvent survenir en tout pays, en tout temps, et après l'ingestion de quelques-uns ou même d'un ou deux de ces mollusques; de plus, sur plusieurs consommateurs d'un plat de moules de même origine, un seul peut éprouver les troubles en question : de l'avis de tous les observateurs, il s'agit là

d'une véritable idiosyncrasie, expression qui cache assurément notre ignorance sur la genèse des désordres. »

Plus loin, à propos des huîtres, on lit : « Comme la moule, l'huître n'a pas besoin d'avoir subi une altération quelconque pour engendrer des désordres ; certains individus, en effet, ne peuvent pas manger une huître sans présenter de l'urticaire, accompagnée ou non de phénomènes gastro-intestinaux essentiellement passagers. Il s'agit là d'une prédisposition purement idiosyncrasique. »

Les auteurs tiennent tous le même langage. Pour expliquer ces accidents bizarres, ils invoquent la « prédisposition idiosyncrasique ». Mais tous sont d'accord pour avouer que l'idiosyncrasie n'est qu'un mot qui ne répond à rien de précis et qu'en réalité le mécanisme pathogénique de ces phénomènes curieux reste inexpliqué.

La notion d'anaphylaxie, qui a déjà donné la solution de nombreux problèmes pathogéniques, peut-elle apporter une explication dans le sujet qui nous occupe ?

Le professeur Ch. Richet, en 1902, dès l'apparition de ses premiers travaux sur l'anaphylaxie, écrivait : « Il me semble donc que la connaissance plus approfondie de l'anaphylaxie et de l'immunité après les diverses affections morbides, légères ou graves, permettra d'éclaircir bien des faits obscurs qu'on confond sous le nom barbare d'idiosyncrasie. »

A quels arguments faire appel pour mettre sur le compte de l'anaphylaxie tout un chapitre de la pathologie gastro-intestinale ? Nous nous adresserons, pour trouver ces arguments, d'une part à la clinique, d'autre part à l'expérimentation. Le nombre et la qualité des observations cliniques que nous rapportons dans notre chapitre de symptomatologie et les commentaires qui les accompagnent sont autant d'arguments cliniques en faveur de l'anaphylaxie alimentaire. Nous n'y reviendrons pas. Nous tenons cependant à rappeler ici deux points d'une importance capitale à notre avis.

Premier point. — A l'exception des fraises pour lesquelles nous sommes tenus à des réserves, tous les aliments qui donnent lieu à des phénomènes particuliers d'intolérance dont nous avons parlé sont en majeure partie composés d'*albumine* animale ou végétale.

Or, l'anaphylaxie, dans ses manifestations expérimentales comme dans ses manifestations cliniques, n'est qu'un état d'hypersensibilité aux albumines.

Deuxième point. — Si l'on analyse, par exemple, l'observation du Dr Lesné sur l'intolérance pour l'œuf, on est frappé de la similitude des symptômes que décrit l'auteur et des phénomènes de l'anaphylaxie expérimentale : longue durée de l'hypersensibilité ; apparition rapide des accidents ; dose minime de la substance albuminoïde capable de provoquer les phénomènes ; abaisse-

ment de la pression artérielle et de la température pendant les accès.

Nous pouvons donc conclure que l'anaphylaxie alimentaire se présente avec les *mêmes causes* et les *mêmes symptômes* que l'anaphylaxie en général.

Pour mieux démontrer l'existence de l'anaphylaxie alimentaire, on s'est adressé à l'expérimentation.

On a cherché à réaliser l'anaphylaxie chez l'animal, à l'aide des aliments usuels de nature albuminoïde. Vaughan et Whuler ont obtenu le choc anaphylactique avec le blanc d'œuf. Arthus, Besredka, ont fait, avec le lait, des expériences positives : ils ont provoqué l'anaphylaxie chez le lapin et le cobaye par injection intra-veineuse de lait cru ou bouilli. Ils ont, de plus, démontré qu'on ne peut obtenir l'anaphylaxie avec le petit lait privé de ses albumines. Les extraits d'actinies et de moules ont servi à Richet dans ses expériences fondamentales. Wolf-Eissner, Dörr, Ranzi, ont employé les extraits d'organes, Ranbitscheck a utilisé avec succès l'extrait de lentilles.

On a donc pu, avec des aliments albuminoïdes, réaliser le tableau typique de l'anaphylaxie, tel qu'il a été décrit par Richet. Mais remarquons que dans ces expériences, l'anaphylaxie n'a été obtenue qu'en empruntant la voie sous-cutanée, intra-veineuse ou intra-cérébrale. Si l'introduction d'albumines hétérogènes par ces diverses voies suffit à provoquer l'anaphylaxie, obtient-on le

même résultat en empruntant la voie gastro-intestinale?

Ce problème a, dans la question qui nous occupe, une importance capitale. En effet, les accidents que l'on observe en clinique et que nous pensons devoir rattacher à l'anaphylaxie se produisent uniquement après l'*ingestion* des substances alimentaires. C'est le tube digestif qui est ici la voie d'introduction de la substance anaphylactisante. De nombreux expérimentateurs ont tenté de réaliser l'anaphylaxie en employant la voie digestive. Les expériences ont porté sur le gros intestin, l'intestin grêle et l'estomac.

Arthus introduit par une sonde, dans le rectum du lapin, 30 centimètres cubes de substance anaphylactisante. Une injection d'épreuve pratiquée dix-sept jours après dans une veine ne provoque pas d'anaphylaxie.

Le même auteur tente d'obtenir le choc anaphylactique en prenant l'estomac comme voie d'introduction de la substance anaphylactisante. Après laparotomie, il fait au lapin, à sept jours d'intervalle, deux injections de la substance choisie, dans l'estomac. Dix-sept jours après, l'injection intra-veineuse d'épreuve ne donne pas d'anaphylaxie.

Donc, pour cet auteur, on ne peut obtenir d'anaphylaxie par la voie gastro-intestinale.

Besredka, au cours de ses études sur l'anaphylaxie lactique, essaya de sensibiliser les cobayes

par la voie buccale ou rectale. Il introduit par la bouche, à une série de cobayes, 3, 6 ou 7 centimètres cubes de lait cru. Il fait l'injection d'épreuve dans le cerveau après des intervalles variant de seize à quarante-quatre jours. Ces expériences restent sans succès. Besredka s'adresse alors à la voie rectale. Après un lavement glycérimé, il injecte à 6 cobayes, dans le rectum, 1, 2 et 3 centimètres cubes de lait cru, vingt-huit jours après il éprouve ces cobayes par voie cérébrale ; aucun des animaux ne réagit.

Poursuivant ses expériences, Besredka découvre que le petit-lait vaccine contre l'anaphylaxie.

Donc, l'expérimentation ne vient pas confirmer, à propos du lait, les observations de la clinique. Nous avons vu, en effet, que le professeur Hutinel a publié des cas nombreux d'intolérance pour le lait qui semblent relever de la pathogénie anaphylactique. Comment les expliquer ? Hutinel cite les expériences de Ganghofner et Langer, de Prague, qui ont prouvé que, chez les nouveau-nés et les très jeunes animaux, les albumines peuvent traverser l'épithélium intestinale et passer en nature dans la circulation. D'autre part, Calmette a pu tuer, par injection de sérum dans l'intestin, des animaux préalablement sensibilisés. Ces expériences permettaient donc de saisir par quel mécanisme l'anaphylaxie par le lait se présente chez le nourrisson. Chez lui, l'ingestion de lait aboutit, dans certains cas, au passage dans sa circulation

d'albumines hétérogènes capables de le sensibiliser. Ce même mécanisme nous permettrait en même temps de comprendre pourquoi les faits d'anaphylaxie alimentaire s'observent surtout chez les sujets présentant une affection quelconque du tube digestif. Les lésions de l'intestin qui existent dans l'entéro-colite, par exemple, facilitent évidemment le passage des albumines hétérogènes dans le torrent circulatoire et permettent ainsi la production du choc anaphylactique.

Schlossmann tente même de démontrer que chez les nouveau-nés alimentés au lait de vache, il y a passage dans le sang de l'albumine du lait de vache et qu'à la longue cette albumine les immunise contre le sérum de vache. Soit un enfant nourri au biberon à qui on injecte du sérum de vache : ou bien il ne réagit pas parce qu'il est immunisé, ou bien, au contraire, il réagit d'une façon intense parce qu'il est en état d'anaphylaxie. Malheureusement, ces conclusions ont été rejetées par Salge. Cet auteur a obtenu exactement les mêmes effets par injection de sérum de vache chez les enfants au sein et chez les enfants au biberon.

La question a été étudiée de plus près par Moro. Cet expérimentateur a montré que chez l'enfant nourri au lait de vache, on trouve une leucocytose digestive considérable, qui, au contraire, est nulle chez l'enfant nourri au sein ; cela tient à ce que l'enfant nourri au lait de vache doit

transformer et s'assimiler une albumine étrangère. Moro, Heimann ont montré aussi que le sérum de l'enfant nourri au biberon est beaucoup moins riche en compléments, parce qu'une partie de ceux-ci est fixée par l'albumine du lait de vache. Cela prouve que cette albumine joue un peu le rôle de substance toxique et peut déterminer des accidents anaphylactiques.

Les recherches faites par différents auteurs, pour déceler dans le sérum des précipitines pour le lait ou pour l'ovalbumine, sont restées pour la plupart négatives. Il importe de relever cependant l'expérience de Bruck, relative à un homme atteint d'intolérance pour la viande de porc. Bruck prend du sérum au malade, l'injecte au cobaye et réussit à anaphylactiser celui-ci pour la viande de porc.

✓ D'autres auteurs ont tenté d'anaphylactiser des animaux en empruntant la voie gastro-intestinale. Citons, entre autres, les expériences qu'a publiées M^{lle} Bouteil dans une thèse inspirée par MM. Lesné et Dreyfus. Deux chiens et un lapin reçoivent une première injection de congestine de Richet dans l'estomac. L'injection d'épreuve est faite dans une veine. On n'obtient pas d'anaphylaxie.

Les mêmes expériences répétées chez le lapin avec du blanc d'œuf ne donnent pas non plus d'anaphylaxie.

L'auteur prend, dans une autre série d'expériences, l'intestin-grêle comme voie d'introduction de la substance anaphylactisante. Après laparo-

tomie, un chien reçoit 30 centigrammes de congestine dans le duodénum, deux lapins, 5 centimètres cubes de blanc d'œuf dans l'intestin grêle. La deuxième injection, faite dans la veine, ne donne pas d'anaphylaxie.

Nous voyons donc que les expériences tentées en vue de sensibiliser les animaux par voie digestive n'ont pas été suivies de succès. Cependant, quelques auteurs ont obtenu des résultats positifs.

Rosenau et Anderson ont réussi à sensibiliser des cobayes par voie intestinale. Un certain nombre de cobayes sont nourris à la viande de cheval ou traités par du sérum de cheval introduit par la sonde dans l'estomac. On constate que ces animaux deviennent hypersensibles aux albumines de cheval. Clintock et Ring confirment ces résultats et insistent sur la nécessité de répéter la sensibilisation pour réussir les expériences. On peut sensibiliser, par les mêmes procédés, des cobayes avec de la viande de bœuf contre le sérum de bœuf.

A propos de ces expériences, Lesné fait les remarques suivantes : « Cette sensibilisation intestinale, relativement facile chez les herbivores, est cependant très difficile chez les carnassiers et chez les omnivores. Chez eux, on peut admettre que certaines conditions pathologiques ou tout au moins anormales du chimisme digestif, existant ou antérieurement provoquées par l'albumine ingérée, permettront l'absorption des peptones ou

des protéines incriminées pour donner lieu aux accidents toxiques de l'anaphylaxie, accidents si voisins de ceux dus à l'intoxication protéique. L'altération des albumines favorise probablement la production des phénomènes de sensibilisation et, en effet, certains sujets peuvent supporter sans inconvénient des œufs très frais et manger sans dommage poissons et coquillages au bord de la mer, alors qu'à Paris ils présentent à la suite de leur ingestion des signes d'intoxication. »

En 1909, Nobécourt fait à la Société de Biologie une communication sur « la mortalité de lapins soumis à des injections de blanc d'œuf dans l'estomac et le rectum ». Nobécourt parvient à sensibiliser des lapins au blanc d'œuf. Il obtient un important pourcentage de mortalité soit par la voie gastrique, soit par la voie rectale, chez des lapins jeunes et adultes, en variant les doses et la fréquence des ingestions.

Bernstein est aussi parvenu à sensibiliser le lapin en lui faisant ingérer tous les jours des petites doses de cristallin de bœuf.

Tout récemment, dans une communication à la Société de Biologie, le professeur Richet a montré qu'on pouvait sensibiliser des chiens à la crépitine en empruntant la voie gastro-intestinale.

Dans une première série d'expériences il fait ingérer à des chiens une dose considérable de crépitine. Un mois après, il constate que l'injection d'une dose minime de crépitine dans la saphène de ces

chiens provoque chez ces animaux des phénomènes typiques d'anaphylaxie.

Dans une deuxième série d'expériences, l'injection anaphylactisante est faite dans la saphène. Un mois après, il fait ingérer aux animaux ainsi préparés une dose de crépitine inoffensive pour un chien normal (ogr. 2 par kilo d'animal). Il constate que les chiens sont parfaitement anaphylactisés.

Malgré ces quelques expériences suivies de succès, la majorité des auteurs pense qu'il est très difficile, sinon impossible, de sensibiliser les animaux par voie gastro-intestinale. Mais on pense généralement aussi que l'anaphylaxie par le gros intestin s'obtient de beaucoup plus facilement.

C'est l'opinion de Lesné et Dreyfus qui ont fait à ce sujet, chez le chien, de nombreuses expériences avec l'actino-congestine et, chez le lapin, avec le blanc d'œuf de poule, expériences suivies de succès. De plus, on a observé en clinique des phénomènes d'anaphylaxie survenus chez des sujets qui avaient reçu par le rectum un sérum thérapeutique.

Mais y a-t-il des raisons pour lesquelles l'anaphylaxie alimentaire, si bien établie par de nombreux arguments cliniques et théoriques, ne peut être reproduite chez les animaux dans les conditions où elle se présente chez l'homme ? Qu'est-ce qui, dans le tube digestif, empêche la sensibilisation de se produire ?

Ce sont là des questions intéressantes auxquelles l'expérimentation se doit de répondre.

M^{lle} Bouteil, dans un travail cité plus haut, s'est d'abord demandée si l'absence d'anaphylaxie digestive expérimentale est due à l'action du foie. A cet effet, elle a injecté la substance anaphylactisante dans la veine porte ou les veines mésentériques du chien et du lapin. Cet auteur a obtenu ainsi des phénomènes d'anaphylaxie typhique. Même résultat positif en injectant dans le système veineux de la congestine mise au contact de foie broyé.

M^{lle} Bouteil a recherché ensuite si la muqueuse et les tuniques de l'intestin forment une barrière aux substances anaphylactisantes. Or, elle réussit à déterminer des accidents d'anaphylaxie chez les animaux, en injectant dans les veines un mélange de congestine et de macération d'intestin.

Lesné et Dreyfus, dans une communication à la Société de Biologie, après avoir rendu compte des expériences précédentes, concluent ainsi : « Il semble donc, sans que nos expériences cependant en fournissent la preuve d'une façon absolue, que l'absence d'anaphylaxie dans les cas d'inoculation intra-stomacale ou intra-intestinale, ne dépende ni du foie, ni de la paroi digestive. Ce sont probablement les sucs digestifs qui interviennent directement, transforment les substances albuminoïdes et les rendent inaptes dans ces conditions physiologiques à produire l'anaphylaxie. Les cas d'anaphylaxie digestive observés en clinique par divers

auteurs et par nous-mêmes doivent donc, suivant toute vraisemblance, être attribués à des troubles du chimisme digestif. »

Dans les expériences que nous allons maintenant exposer, nous avons cherché à établir le rôle des divers suc digestifs dans les phénomènes d'anaphylaxie.

EXPÉRIMENTATION

I. — PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Nous avons fait d'abord un certain nombre d'expériences dans le but de réaliser chez l'animal l'anaphylaxie par les voies digestives. Ces expériences portent sur des chiens et des lapins. Comme substances anaphylactisantes, nous nous sommes servis de la congestine (1) chez les chiens et du blanc d'œuf de poule chez les lapins.

1° *Voie stomacale*

Major (chien), 7 kilog.

22 novembre 1910. — Reçoit, après laparotomie, une injection de 0 gr. 04 de congestine brune par kilogramme dans l'estomac, soit 0 gr. 28 de congestine en solution à 10/0 d'eau.

1. Toutes les expériences sur les chiens ont été faites avec l'actino-congestine Richet. A ce propos, nous tenons à remercier vivement M. le professeur Richet qui a généreusement offert au laboratoire ce produit dont la préparation est très longue et très délicate.

30 décembre 1910. — Injection d'épreuve dans la saphène avec une solution de congestine jaune à 0,2 0/0 d'eau.

L'injection est poussée lentement. Le chien supporte sans vomir jusqu'à 0 gr. 02 de congestine par kilogramme; soit 0 gr. 14, dose mortelle pour un chien anaphylactisé.

Lapin 11. — Le 22 novembre 1910, reçoit 5 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans l'estomac, après laparotomie.

10 décembre 1910. — Reçoit 2 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille. Pas d'anaphylaxie.

Lapin 18. — Le 22 novembre 1910, injection de 5 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans l'estomac, après laparotomie.

10 décembre 1910. — Injection d'épreuve dans la veine marginale de l'oreille avec 2 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule.

Pas d'anaphylaxie.

2° Voie intestinale

Thésée (chien), 8 kilos.

23 novembre 1910. — Reçoit, après laparotomie, une injection de 0 gr. 04 par kilogramme de congestine brune dans l'intestin grêle, soit 0 gr. 32 de congestine en solution à 1 gramme 0/0 d'eau.

31 décembre 1910. — Injection d'épreuve dans la saphène avec une solution de congestine jaune à 0 gr. 2 0/0 d'eau.

L'injection est poussée lentement. Le chien supporte

sans vomir jusqu'à 0 gr. 02 par kilogramme, soit 0 gr. 16 de congestine, qui est la dose mortelle pour un chien anaphylactisé.

Lapin 110. — Le 23 novembre 1910, reçoit, après laparotomie, 5 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans l'intestin grêle.

11 décembre 1910. — Injection de 2 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille.

Pas d'anaphylaxie.

Lapin 100. — Le 23 novembre 1910, injection de 5 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans l'intestin grêle, après laparotomie.

11 décembre 1910. — Injection d'épreuve avec 2 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille.

Pas d'anaphylaxie.

3° Gros intestin

Lapin 120. — Le 8 juin 1910, reçoit, après laparotomie, 5 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans le gros intestin.

24 juillet 1910. — Injection d'épreuve avec 2 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans le péritoine.

Quelques minutes après, le lapin se met à tituber, il présente de la dyspnée, il évacue de l'urine et des matières fécales, puis, après des convulsions généralisées, il tombe sur le côté et meurt.

Ce sont là des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Lapin 184. — Le 8 juin 1910, reçoit, après laparotomie, 5 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans le gros intestin.

24 juillet 1910. — Injection d'épreuve avec 2 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans le péritoine.

Le lapin meurt en quelques minutes avec des symptômes typiques d'anaphylaxie.

Il résulte donc de nos expériences que l'on n'obtient jamais d'anaphylaxie lorsque l'injection anaphylactisante est faite dans l'estomac ou l'intestin grêle. Nos résultats sont conformes à ceux de la plupart des auteurs.

On anaphylactise au contraire parfaitement les animaux, lorsque l'injection anaphylactisante est faite dans un segment quelconque du gros intestin.

L'injection intra-veineuse d'épreuve, dans ce dernier cas, provoque la mort dans les mêmes conditions que lorsque l'injection anaphylactisante est faite dans une veine.

II. — DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Ces expériences ont eu pour but de rechercher si c'est à la présence de l'acide chlorhydrique ou du suc gastrique qu'il faut attribuer l'impossibilité de produire l'anaphylaxie par voie stomacale.

Nous avons institué deux séries d'épreuves en ajoutant, soit à l'injection anaphylactisante, soit à l'injection d'épreuve du suc gastrique de porc ou de chien, ou encore de l'acide chlorhydrique de façon que les titres des solutions soient certainement

à 0,33 o/o. Les injections anaphylactisantes et les injections d'épreuve ont été faites dans le péritoine et dans les veines, ces dernières supportant parfaitement la faible acidité de nos solutions.

Lapin témoin 183. — Le 16 novembre 1910, reçoit un centimètre cube de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille.

7 décembre 1910. — Reçoit 1 centimètre cube de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille.

Mort d'anaphylaxie typique en quelques minutes.

Lapin témoin 156. — Le 9 juin 1910, reçoit 5 centimètres cubes de gastérine Frémont dans la veine marginale de l'oreille.

L'expérience est faite dans le but de vérifier si l'animal supporte l'injection intra-veineuse de suc gastrique.

On constate que l'animal ne présente, après l'injection, aucun phénomène anormal.

Lapin témoin 155. — Le 9 juin 1910, reçoit 5 centimètres cubes de dyspeptine Hepp dans la veine marginale de l'oreille.

L'expérience est faite dans le même but que la précédente. Elle montre que l'animal supporte l'injection sans réagir nullement.

Lapin 137. — Le 21 juillet 1910, reçoit, dans le péritoine, 2 centimètres cubes d'un mélange de blanc d'œuf de poule et de HCL (1) en solution à 0,33 o/o.

1. Le mélange HCL-blanc d'œuf doit être injecté rapidement, car il se forme presque instantanément des grumeaux.

11 juillet 1910. — Reçoit 1 centimètre cube de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille.

Quelques minutes après, l'animal devient anxieux, agité, polypnéique, puis dyspnéique ; il évacue des matières fécales et des urines et se couche sur le flanc. Il est pris de mouvements convulsifs dans les pattes postérieures, puis il a quelques baillements et meurt.

C'est là le tableau clinique bien connu de l'anaphylaxie au blanc d'œuf chez le lapin.

Lapin 174. — Le 6 juin 1910, reçoit dans la veine marginale de l'oreille 1 centimètre cube de blanc d'œuf et 10 centimètres cubes de dyspeptine Hepp.

23 juin. — Reçoit 1 centimètre cube de blanc d'œuf dans la veine marginale de l'oreille.

Meurt rapidement d'anaphylaxie typique.

Torresina (chienne), 9 kilos.

24 mai 1910. — Reçoit dans la saphène une injection de congestine brune en solution à 1 o/o, à raison de 0 gr. 03 par kilo, soit 0 gr. 27.

28 juin 1910. — Injection d'épreuve dans la saphène avec le mélange suivant :

Acide chlorhydrique	0 gr. 33	} dans 100 gr. d'eau.
Congestine jaune...	0 gr. 02	

L'injection est poussée lentement. On laisse, entre chaque dizaine de centimètres cubes, un repos de cinq minutes environ à l'animal.

A 9 centimètres cubes, quantité qui correspond à la dose de 0 gr. 002 par kilo, l'animal est pris brusquement de violentes contractions du diaphragme et vomit.

On pousse l'injection jusqu'à 90 centimètres cubes et

on atteint ainsi la dose mortelle de congestion pour un chien anaphylactisé, soit 0 gr. 02 par kilo.

L'animal meurt au bout de deux heures, avec les symptômes habituels de l'anaphylaxie à la congestine chez le chien.

Zélandia (chienne), 7 kilos.

24 mai 1910. — Reçoit dans la saphène une injection de congestine brune en solution à 1 0/0, à raison de 0 gr. 03 par kilo, soit 0 gr. 27.

6 juillet 1910. — Injection d'épreuve dans la saphène avec un mélange de congestine jaune à 0,2 0/0 et de dyspeptine Hepp.

On opère comme dans l'expérience précédente et dès qu'on arrive à la dose de 0 gr. 004 de congestine par kilo, l'animal a des contractions du diaphragme et vomit.

Lapin 160. — Le 6 juin 1910, reçoit dans la veine marginale de l'oreille 1 centimètre cube de blanc d'œuf et 10 centimètres cubes de dyspeptine Hepp.

23 juin 1910. — Reçoit 5 centimètres cubes d'un mélange de blanc d'œuf et d'une solution d'acide chlorhydrique à 0 gr. 33 0/0.

Mort d'anaphylaxie typique.

Nous avons fait deux expériences complémentaires en neutralisant l'acide chlorhydrique directement dans l'estomac.

Lapin 91. — Le 9 décembre 1910, reçoit, après laparotomie, dans l'estomac, une injection de 2 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule et de 10 centimètres cubes d'une solution saturée de bicarbonate de soude.

10 janvier 1911. — Injection d'épreuve avec 1 centimètre cube de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille.

Pas d'anaphylaxie.

Lapin 92. — Le 9 décembre 1910, on injecte dans l'estomac, après laparotomie, 2 centimètres cubes de blanc d'œuf et 10 centimètres cubes d'une solution saturée de bicarbonate de soude.

10 janvier 1911. — Injection d'épreuve avec 1 centimètre cube de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille.

Pas d'anaphylaxie.

La neutralisation de l'acide chlorhydrique dans l'estomac n'empêche donc pas l'anaphylaxie de se produire.

Les expériences précédentes nous amènent donc à la conclusion suivante :

Ni l'adjonction de suc gastrique, ni celle d'acide chlorhydrique n'empêchent la production de l'anaphylaxie avec l'actino-congestine chez le chien ou avec le blanc d'œuf de poule chez le lapin.

III. — TROISIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES

Dans cette série d'expériences, nous avons cherché à déterminer le rôle éventuel des ferments digestifs, notamment de la pepsine et de la pancréatine.

Lapin 132. — Le 16 novembre 1910, reçoit 1 centimètre

cube de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille.

6 décembre 1910. — Injection d'épreuve avec 4 centimètres cubes de blanc de poule mis à digérer à l'étuve pendant vingt-quatre heures en présence d'acide chlorhydrique et de pepsine.

Pas d'anaphylaxie.

Cependant l'animal était bien en état d'anaphylaxie, puisque, le lendemain, recevant 2 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule pur dans la veine, il meurt d'anaphylaxie typique en vingt minutes.

Lapin 140. — Le 16 novembre 1910, reçoit 1 centimètre cube de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille.

6 décembre 1910. — Injection d'épreuve avec 4 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule mis à digérer à l'étuve pendant vingt-quatre heures en présence d'acide chlorhydrique et de pepsine.

Pas d'anaphylaxie.

Cependant l'animal était bien en état d'anaphylaxie, puisque, le lendemain, recevant 2 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule dans la veine, il meurt rapidement d'anaphylaxie typique.

Lapin 9. — Le 22 novembre 1910, reçoit 1 centimètre cube de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille.

8 décembre 1910. — Injection d'épreuve avec 3 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule mis à digérer à l'étuve pendant vingt-quatre heures en présence de dys-peptine Hepp et de pepsine.

Pas d'anaphylaxie.

Le lendemain, 9 décembre, ce même lapin reçoit 1 cmc. 1/2 de blanc d'œuf de poule dans la veine et meurt d'anaphylaxie typique en quelques minutes.

César, chien témoin, 6 kgr. 500.

21 novembre 1910. — Reçoit dans la saphène une injection de congestine brune en solution à 1 o/o, à raison de 0 gr. 03 par kilo, soit 0 gr. 20.

6 janvier 1910. — Injection d'épreuve avec une solution de congestine jaune à 0 gr. 2 o/o.

A la dose de 0 gr. 002 par kilo, le chien présente des contractions du diaphragme et vomit.

Plutarque, chien témoin, 6 kgr. 500.

Reçoit dans la saphène une injection de congestine jaune à 0 gr. 2 o/o à la dose de 0 gr. 02 par kilo, soit 0 gr. 13.

Cette dose qui est mortelle pour un chien anaphylactisé n'a aucun effet nocif chez notre chien normal.

Turc (chien), 6 kilos.

16 novembre 1910. — Injection anaphylactisante dans la saphène : 0 gr. 04 de congestine brune par kilo, soit 0 gr. 24 en solution à 1 o/o.

4 janvier 1911. — Injection d'épreuve dans la saphène avec le mélange suivant mis au préalable à l'étuve pendant vingt-quatre heures :

Congestine jaune.....	0 gr. 20	} pour 100 gr. d'eau.
HCL.....	0 gr. 33	
Pepsine commerciale.	1 gr.	

L'injection est poussée lentement. On laisse, entre chaque dizaine de centimètres cubes, un repos de cinq minutes environ à l'animal.

A 10 centimètres cubes, l'animal ne présente aucun symptôme.

A 20 centimètres cubes, l'animal ne présente aucun symptôme.

A 30 centimètres cubes, l'animal ne présente aucun symptôme.

A 40 centimètres cubes, l'animal ne présente aucun symptôme.

A 50 centimètres cubes, l'animal ne présente aucun symptôme.

A 60 centimètres cubes, l'animal présente de la salivation, quelques convulsions du diaphragme comme s'il allait vomir, mais ne vomit pas. Il reste abattu pendant toute la journée, mais on le trouve le lendemain complètement rétabli.

L'animal n'a donc présenté aucun symptôme aux doses qui habituellement donnent lieu à des phénomènes anaphylactiques graves et a supporté la dose, toujours mortelle pour un chien anaphylactisé, de 0 gr. 02 par kilo d'animal.

Noirot (chien), 13 kilos.

21 novembre 1910. — Reçoit dans la saphène une injection de 0 gr. 03 de congestine brune à 1 0/0.

6 janvier 1911. — Injection d'épreuve dans la saphène avec le mélange suivant mis préalablement à l'étuve pendant vingt-quatre heures :

Pepsine.....	1 gr.	} dans 100 gr. d'eau.
HCL.....	0 gr. 33	
Congestine jaune.	0 gr. 02	

On opère avec les mêmes précautions que précédemment.

Le chien ne vomit qu'à la dose de 0 gr. 01 de congestine par kilo. On pousse l'injection jusqu'à la dose mortelle pour un chien anaphylactisé, soit 0 gr. 02 par kilo.

Le chien présente de la diarrhée dans la journée, mais il résiste et survit.

Bostock (chien), 8 kilos.

16 novembre 1910. — Injection anaphylactisante dans la saphène : 0 gr. 04 de congestine brune par kilo, soit 0 gr. 32 en solution à 10/0.

4 janvier. — Injection d'épreuve dans la saphène avec le mélange suivant mis préalablement à l'étuve pendant vingt-quatre heures :

Congestine.....	0 gr. 02	} dans 100 gr. d'eau.
Pepsine.....	1 gr.	
HCL.....	0 gr. 33	

L'animal ne vomit qu'à une dose de 0 gr. 005 de congestine par kilo.

Dans l'expérience suivante, nous avons recherché le degré de toxicité chez un chien normal du mélange pepsine — HCL — congestine.

Brutus (chien), 6 kgr. 500.

6 janvier. — Reçoit dans la saphène une injection du mélange suivant mis préalablement à l'étuve à 37 degrés pendant vingt-quatre heures :

Congestine jaune.	0 gr. 02	} dans 100 gr. d'eau.
Pepsine.....	1 gr.	
HCL.....	0 gr. 53	

L'injection est poussée lentement. Le chien ne présente aucun vomissement, à aucun moment, ni à 0 gr. 005 par

kilo, ni à 0 gr. 01 par kilo. On pousse jusqu'à 0 gr. 02 par kilo.

Le chien reste très abattu, a de la diarrhée dans la journée, mais il suivit.

2° Recherches avec la pancréatine

Lapin 189. — Le 16 novembre, reçoit 1 centimètre cube de blanc d'œuf dans la veine marginale de l'oreille.

7 décembre 1910. — Injection d'épreuve avec 4 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule mis à digérer à l'étuve à 37 degrés pendant vingt-quatre heures en présence de pancréatine.

Pas d'anaphylaxie.

Le lendemain 8 décembre, ce même lapin reçoit 1 centimètre cube de blanc d'œuf de poule pur dans la veine.

Mort en quelques minutes d'anaphylaxie typique.

Lapin 13. — Le 22 novembre 1910, reçoit 1 centimètre cube de blanc d'œuf de poule dans la veine marginale de l'oreille.

9 décembre 1910. — Injection d'épreuve avec 4 centimètres cubes de blanc d'œuf de poule mis à digérer à l'étuve à 37 degrés pendant vingt-quatre heures en présence de pancréatine.

Pas d'anaphylaxie.

Le lendemain 10 décembre, ce même lapin reçoit 1 centimètre cube de blanc d'œuf de poule pur dans la veine.

Mort d'anaphylaxie typique.

Sultan (chien), 7 kgr. 300.

14 novembre 1910. — Injection anaphylactisante : 0 gr. 03 de congestine brune à 10/0 dans la saphène.

31 décembre 1910. — Injection d'épreuve dans la saphène avec le mélange suivant mis au préalable pendant vingt-quatre heures à l'étuve à 37 degrés :

Congestine jaune..	0 gr. 02	} dans 100 gr. d'eau.
Pancréatine	1 gr.	

On pousse lentement l'injection jusqu'à 50 centimètres cubes de la solution, c'est-à-dire un peu plus de 0 gr. 01 de congestine par kilo.

Le chien ne réagit nullement au moment de l'injection mais il vomit une heure après et a un peu de diarrhée.

Clairon (chien), 9 kilos.

15 novembre 1910. — Injection anaphylactisante dans la saphène de 0 gr. 03 par kilo de congestine brune à 1 o/o.

3 janvier 1910. — Injection d'épreuve dans la saphène avec le mélange suivant mis préalablement à l'étuve à 37 degrés pendant vingt-quatre heures :

Congestine jaune.	0 gr. 02	} dans 100 gr. d'eau.
Pancréatine	1 gr.	

Le chien reçoit plus de 1 centigramme par kilo de congestine. Il présente alors quelques convulsions du diaphragme ; ne vomit pas. Il a de la diarrhée dans la journée, mais il se rétablit rapidement.

Aragone (chienne), 6 kgr. 400.

21 novembre 1910. — Injection anaphylactisante dans la saphène de 0 gr. 03 par kilo de congestine brune à 1 o/o.

7 janvier 1911. — Injection d'épreuve dans la saphène avec le mélange suivant mis au préalable à l'étuve à 37 degrés pendant vingt-quatre heures :

Congestine jaune..	0 gr. 02	} dans 100 gr. d'eau.
Pancréatine.....	1 gr.	

Le chien ne vomit qu'à la dose de 0 gr. 01 par kilo de congestine. On poussa jusqu'à 0 gr. 02 par kilo.

Le chien n'est mort que dans la nuit.

L'expérience précédente nous obligeait à rechercher si la pancréatine aux doses sus-indiquées provoquait la mort chez le chien en injection intraveineuse.

Nestor (chien), 7 kilos. Témoin.

10 janvier 1911. — Injection dans la saphène de 70 centimètres cubes d'une solution de pancréatine à 1 0/0 mise à l'étuve à 37 degrés pendant vingt-quatre heures. Le chien vomit à la dose de 0 gr. 01 par kilo et meurt dans la nuit.

Les expériences précédentes nous amènent donc aux conclusions suivantes (1) :

Lorsqu'on injecte à des lapins du blanc d'œuf de

1. Nous tenons à discuter ici les résultats obtenus par Pick et Yamanouchi dans des expériences comparables aux nôtres, mais faites dans un autre but. Ces deux auteurs se proposant de séparer les précipitines des substances anaphylactisantes ont injecté à des lapins du sérum de bœuf digéré, tantôt par de la pepsine, tantôt par de la pancréatine.

Seuls ici nous intéressent les résultats ayant trait à l'anaphylaxie.

Les résultats positifs sont en très petit nombre et ne se rapportent qu'à des cas où c'est l'injection anaphylactisante qui a subi l'action des ferments digestifs. Et encore dans ces cas, les auteurs ont eu recours à des injections d'épreuve répétées deux fois dans les vingt-quatre heures.

poule mis à l'étuve pendant quelques heures avec une solution de pepsine (en présence d'acide chlorhydrique ou avec une solution de pancréatine, on n'obtient jamais d'anaphylaxie. Il suffit de faire agir, soit la pepsine, soit la pancréatine sur l'albumine de l'injection d'épreuve, pour que celle-ci ne soit plus capable de produire l'anaphylaxie, même chez des lapins fortement anaphylactisés, comme on peut s'en assurer par une injection chez un animal témoin.

En faisant agir à l'étuve la pepsine (en présence de HCL) ou la pancréatine sur de l'actino-congestine destinée à une injection d'épreuve, on atténue d'une façon remarquable les accidents anaphylactiques chez des chiens injectés ; il faut des doses 5 à 10 fois plus fortes pour provoquer les accidents.

Cependant, le contact de la pepsine ou de la pancréatine n'empêche pas, d'une façon absolue, l'anaphylaxie à l'actino-congestine de se produire

Ils voient dans cette manière de faire une façon plus certaine de déceler l'anaphylaxie, alors qu'à notre sens au contraire, s'il s'agissait vraiment d'anaphylaxie, la première de ces deux injections aurait dû déterminer de l'anti-anaphylaxie.

Ce qu'il importe surtout de souligner, c'est que Pick et Yamanouchi n'ont jamais obtenu d'anaphylaxie lorsque l'action de la pepsine ou de la pancréatine s'exerçait sur le sérum de l'injection d'épreuve. Or, c'est là, à notre avis, le point important.

contrairement à ce qui a lieu pour le blanc d'œuf de poule.

Nos expériences nous amenèrent ainsi à confirmer ce fait déjà signalé, à savoir que l'anaphylaxie diffère dans ses manifestations, suivant que l'on utilise pour la produire des substances albuminoïdes dénuées de toxicité ou des toxalbumines. C'est à ces dernières qu'appartient l'actincongестine, alors que le blanc d'œuf n'est pas toxique.

Transportons maintenant ces résultats expérimentaux dans le domaine de la clinique, ils nous permettront de donner une explication fort plausible des accidents d'anaphylaxie alimentaire que l'on observe chez certains sujets.

Tout, en effet, permet de penser que ces accidents se produisent chez les sujets qui présentent de l'insuffisance des sucs digestifs. On peut admettre que chez eux les substances alimentaires ingérées ne subissent pas dans l'estomac et l'intestin une transformation complète et qu'il passe dans leur circulation des albumines hétérogènes, qui, même en quantité négligeable, sont capables de déterminer l'anaphylaxie.

La réaction anaphylactique chez ces sujets ne serait-elle pas elle-même un phénomène de défense, qui, au moyen des vomissements et de la diarrhée, débarrasse l'individu de substances devenues toxiques ?

Pour le médecin, il importe de retenir la conclu-

sion thérapeutique qui résulte de nos recherches, à savoir que la pepsine ou la pancréatine peuvent amener la disparition, ou tout au moins l'atténuation, des accidents d'anaphylaxie alimentaire que l'on observe en clinique.

CONCLUSIONS

1° Un grand nombre d'accidents toxiques observés en clinique après l'ingestion de diverses substances alimentaires (lait, œufs, moules, etc), qui relèvent d'une étiologie encore inconnue et que l'on a rangés jusqu'ici sous l'étiquette commode d'idiosyncrasie, peuvent parfaitement s'expliquer par la notion d'anaphylaxie ;

2° De nombreux arguments cliniques et théoriques permettent de démontrer la nature anaphylactique de ces accidents.

Nous citerons les plus importants :

Les substances alimentaires incriminées sont toutes de nature albumineuse.

Les symptômes qu'elles provoquent sont en tous points comparables à ceux de l'anaphylaxie expérimentale ; ils sont caractérisés :

a) Par leur apparition rapide, explosive ;

b) Par leur apparition après une quantité minime de substance ingérée ;

c) Par des vomissements, de la diarrhée, de l'urticaire et des phénomènes nerveux ;

d) Par l'abaissement de la pression artérielle.

3° Après de nombreux auteurs, nous avons tenté de réaliser expérimentalement l'anaphylaxie par les voies digestives ; nous n'avons jamais obtenu de résultat lorsque l'injection anaphylactisante a été faite dans l'estomac ou l'intestin grêle ;

4° Au contraire, nous avons réussi à anaphylactiser parfaitement les animaux, lorsque l'injection anaphylactisante a été faite dans le gros intestin ;

5° Recherchant ensuite l'action des sucs digestifs sur les substances anaphylactisantes, nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

a) L'action de l'acide chlorhydrique seul n'est pas la cause de l'absence de l'anaphylaxie par l'estomac.

b) La non-anaphylaxie par les voies digestives supérieures est due aux transformations subies par les substances albuminoïdes au contact de la pepsine et des ferments pancréatiques ; la transformation des toxalbumines est incomplète.

6° Les accidents d'anaphylaxie alimentaire, observés en clinique chez certains sujets, sont dus fort probablement à l'insuffisance de leurs sucs digestifs. Il est donc logique de donner à ces malades de la pepsine ou de la pancréatine.

Vu : Le Président de la thèse,

CH. RICHET

Vu : Le Doyen,

LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

LIARD

BIBLIOGRAPHIE

- ANDERSON and ROSENAU. — Further studies upon anaphylaxis. (Journ. of. medic. Research., vol. 19, juli. 1908, p. 37-66.)
- ANDREJEW. — Anaphylaxie mit Eiweisz ticrischer Linsen. (Arbeiten aus der Kaiserl. Gesundheitstamt. Bd. 30, 1909, Heft 2, p. 450.)
- ANGERER, CARL. — Ueber Ambozeptorwirkung in Salzloesung verschiedener Konzentration. (Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 4, p. 243.)
- ARMAND DELILLE. — Monographie, 1910.
- ARTHUS (M.). — La Séro-anaphylaxie du lapin. Compte rendu Académie Scienc., t. CXLVIII, fasc. 15, p. 1002.
- Sur la Séro-anaphylaxie. (Presse Méd., 1909, n° 35, p. 304-305.
- La Séro-anaphylaxie du chien. Compte rendu Acad. Scienc., t. CXLVIII, 1909, fasc. 15, p. 999.
- BESREDKA (A.). — De l'Anaphylaxie lactique. Compte rendu Soc. Biol., t. LXIV, p. 888.
- De l'Anaphylaxie. Sixième mémoire de l'anaphylaxie lactique. (Ann. Inst. Pasteur, t. XXIII, 1909, n° 2.)
- Du Mécanisme de l'Anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. Ibid., t. XXII, 1908, p. 496.
- De l'Anaphylaxie sérique expérimentale. (Bull. Inst. Pasteur, 1908, p. 481.)

- BESREDKA (A.). — De la Vaccination anti-anaphylactique. *Compte rendu Soc. Biol.*, t. LXV, 1908, p. 478.
- Des Moyens d'empêcher les troubles anaphylactiques. *Ibid.*, t. LXVI, 1909, n° 3.
- De l'Anaphylaxie. (*Ann. Inst. Pasteur*, t. XXV, 1909, n° 2, p. 166-176.)
- De l'Anaphylaxie. Huitième mémoire. Nouvelle étude sur le mécanisme de l'Anaphylaxie. (*Ann. Inst. Pasteur*, 1909, n° 10.)
- BIELD (A.) und HRAUSS (R.). — Experimentelle Studien über Anaphylaxie. (*Wien. Klin. Wochensch.*, 1909, n° 11, p. 363.)
- Experimentelle analyse der Anaphylaxie. (Vortrag. *Tagung. d. freien Verein. f. Mikrobiol.*, 1909.)
- Ueber passive Anaphylaxie (Serum anaphylaxie) (*Zeitschr. f. Immunitätsf.*, Bd. 4, p. 115.)
- Zur experimentellen Analyse der Anaphylaxie. (*Zeitsch. f. Immunitätsf.*, Ref; Bd. 1, Heft 8, p. 523.)
- Experimentelle Studien über Anaphylaxie. 3 Mitt. Die Serumanaphylaxie beim Meerschweinchen. (*Wiener klin. Wochensch.*, 1910, n° 11, p. 385.)
- BLANCHET. — Contribution à l'étude de l'Anaphylaxie. Thèse de Paris, chez Jouve, 1909.
- BOUTEIL. — Des Voies d'introduction des substances anaphylactisantes. Thèse de Paris, chez Steinheil, 1910.
- BRUN. — Contribution à l'étude de l'Anaphylaxie. Thèse de Montpellier, 1907.
- BORNSTEIN (Félix). — Ueber Anaphylaxie durch Fütterung gegenüber Fütterung. (*Centralbl. f. Bakl. Abt. I*, Bd. 50, H. 3, p. 374.)
- BRUCK (C.). — Exper. Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Urticaria. (*Arch. f. Dermatol. a. Syph.* Bd. 96, 1909, p. 241.)
- CASTAIGNE et GOURAUD. — Anaphylaxie et intoxications ali-

mentaires. (Journal médical français, 15 septembre 1910.)

DRLANOË (M.-P.). — Quelques observations relatives aux phénomènes anaphylactiques en particulier à leur non-spécificité. Compte rendu. Acad. Sciences, 1909, n° 23.

DITTHOEN (Pr.) und SCHULTZ (W.). — Biologische Versuche von Albumen ovi und Seris mit Eisen. (Dtsch. Arch. f. klin. med., Bd. 95, 1908, Heft. 1, 2, p. 125-136.)

DOERR (R.) und RAUBITSCHER (H.). — Toxin und anaphylactisierende Substanz des Aalsermus. (Berlin, klin. Wochenschr., 1908, n° 33.)

DOERR (R.) und RUSS (V.-K.). — Studien über Anaphylaxie, II, Die Identität der anaphylactisierenden und der toxischen Substanz artfremder Sera. (Zeitschr. f. Immunitäts. Orig. Bd. 2, p. 100.)

— Studien über Anaphylaxie, III. Der Anaphylactische Immemkörper und seine Beziehungen zum Eiweizantigen. (Ibid. Bd. 3, p. 181.)

— Studien über Anaphylaxie, IV. (Ibid, p. 706.)

DOERR (R.) und MOLDOVAN. — Analyse der Prazipitate mit Hilfe der Anaphylactischen Reaktion. (Ibid. Bd. 5, Heft. 2.)

— Beiträge zur Lehre der Anaphylaxie. Ibidem.

DOERR. — Die Anaphylaxie. Handbuch der Immunitätsf., Krauss, Levaditti, 2, Bd.

— Ueber Anaphylaxie. (Wien. klin. Wochenschr., 1908.)

DREYFUS. — Les CEdèmes vaso-moteurs à la face. Thèse de Lyon, chez Rey, 1900.

FINKELSTEIN. -- Monatschr. f. Kinderheik, 1905, vol. IV, p. 65.

FRIEDBERGER (E.). — Kritik der Theorien über Anaphylaxie.

- (Zeitschr. f. Immunitätsf. Orig. Bd. 2, p. 208.)
- FRIEDBERGER (E.). — Nachtrag zu meiner Arbeit. Kritik der Theorien über Anaphylaxie. (Ibid., p. 644.)
- Weitere Mitteilung über Anaphylaxie, III. (Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 3, p. 692.)
- Weitere Untersuchungen über Eiweizanaphylaxie, IV. (Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 4, p. 636.)
- FRIEDBERGER (F.) und BURCKHARDT (J.-L.). — Weitere Untersuchungen über Eiweisanaphylaxie. (Zeitschr. f. Immunitätsf. Bd. 4, p. 690.)
- GANGHOFNER et LANGER. — Munchen. med. Wochensch., 1904.
- GAY (F.-P.) and SOUTHARDT (E.). — Further studies on anaphylaxis, I vol. 18, p. 407.
- GAY (F.-P.) and FRITZ GERARD (J.-E.). — Neurophysiological effects of Anaphylactic intoxication. (Journ. of med. res., vol. 21, 1909, p. 21.)
- HARTOCH (O.). — Beitrag zur Lehre von der Anaphylaxie. (Saint-Petersb. med. Wochenschr., 1909, n° 49.)
- HARTOCH und SSIRENSKY. — Chemische und experimentelle Beiträge zum studium der Anaphylaxie. (Zeitschr. f. Immunitätsf, 1919. Bd. 7, p. 253.)
- HEILNER (F.). — Ueber die Wirkung grosser Mengen artfremden Blutserums in Tierkörper nach Zufuhr per os und subkutan. (Zeitschr. f. Biol. Bd. 50, p. 26.)
- HUTINEL. — Intolérance pour le lait et Anaphylaxie chez les nourrissons. (La Clinique, 10 avril 1908.)
- KRAUS (R.) und SOHMA. — Ueber Anaphylaxie, hervorgerufen durch organextrakte (Linsen). (Wien. klin. Wochenschr, 1908, n° 30, p. 1084-1085.)
- LASSABLIÈRE. — Étude expérimentale sur l'ostéo-congestine, substance extraite des huîtres. Compte rendu Soc. Biol., t. LXII, 1907.

LEACH MARY. — On the chemistry on anaphylaxis. (Journ. of chemistry, vol. 5, 1908, p. 253.)

LESNÉ (E.) et DRETFUS (L.). — Sur la Spécificité de l'Anaphylaxie chez le lapin. Compte rendu Soc. Biol., 1909, n° 10.

— Anaphylaxie et incoagulabilité du sang chez le lapin. Ibid., t. LXVII, 1909, fasc. 30, p. 440.

— De l'Anaphylaxie. (La Clinique, 2 juillet 1909.)

— Sur la réalité de l'Anaphylaxie par les voies digestives ; rôle de l'acide chlorhydrique, du suc gastrique et du suc pancréatique. Compte rendu Soc. Biol., 1911, 28 janvier.

NOBÉCOURT (P.). — Mortalité des lapins à des injections de blanc d'œuf de poule, faites dans l'estomac ou le rectum, à des intervalles variables. Compte rendu Soc. Biol., t. LXVI, 1909, no 18.

NOBÉCOURT et PAISSEAU. — Lésions rénales chez les lapins qui ont reçu des injections répétées de blanc d'œuf de poule, par la voie gastrique ou par la voie rectale. Compte rendu Soc. Biol., t. LXVII, 1909, n° 27.

PFEIFFER und MITA. — Studien uber Eiweisanaphylaxie. (Zeitzchr. f. Immunitätsf. Orig. Bd. 4, 1909, Heft 6, p 410.)

PICK (E.-P.) und YAMANOCHI. — Chemische und experimentelle Beiträge zum studium der Anaphylaxie. (Zeitschr. f. Immunitätsf, 1908. Bd.1, p. 676.)

— Studien über Anaphylaxie. (Wien. klin. Wochenschr., 1908, n° 4. p. 1513.)

RAUBITSCHCK. — Zur Kenntnis der Immunphytalbumine. (Wien. klin. Wochenschr., 1909, n° 50.)

RICHE (Ch.). — De la Réaction anaphylactique *in vitro*. Compte rendu Soc. Biol., 1909, n° 22, p. 1005.

— L'Anaphylaxie crée un poison nouveau chez l'animal sensibilisé. (Ibid., t. LXVIII, 1900, n° 18.)

- RICHET (Ch.). — Note sur l'Anaphylaxie. Des propriétés différentes, dissociables par la chaleur d'une substance. Ibid., t. LXV, 1908, p. 404.
- Études sur la Crépitine. (Ann. Inst. Pasteur, 1909, n° 10.)
- Rôle du système nerveux dans les phénomènes de l'Anaphylaxie aiguë. (La Press. méd., 1909, n° 28, p. 249).
- Compte rendu Soc. Biol., 1911, n° 2, p. 44.
- ROSENAU (J.-M.) and ANDERSON. — Further studies upon Anaphylaxis. Hyg. Lab. V. S. Publ. Health and med. Hosp. Serv. (Bull., n° 45, 1908.)
- A Review of Anaphylaxis with especial reference to immunity. (Journ. of infect. Diseases, vol. 5, p. 85.)
- ROUGET et DOPTER. — Traité d'hygiène Broudel et Mosny, t. IV.
- SALGE. — Monatschr. f. Kinderheilk, t. V, p. 213.
- SCHLOSSMANN. — Monatschr. f. Kinderheilk, 1905, t. IV, p. 207.
- SCHREIBER (G.). — L'Œdème aigu des paupières, manifestations de l'Anaphylaxie. (Archives de Médecine des Enfants, 1911.)
- WELLS (H.-G.). — Studies on the chemistry of Anaphylaxis. (Journ. of infect. Diseases, vol. 5, n° 4, 1908, p. 449.)